

Revisão sistemática de COVID-19 associado a aspergilose: perspectivas para um novo diagnóstico

Systematic review of COVID-19 associated with aspergillosis: perspectives for a new diagnosis

Revisión sistemática de la COVID-19 asociada a aspergilosis: perspectivas para un nuevo diagnóstico

Recebido: 23/08/2022 | Revisado: 30/08/2022 | Aceito: 03/09/2022 | Publicado: 11/09/2022

Flávia Martins Gervásio

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1270-1608>

Universidade de Gurupi, Brasil

E-mail: gervasio.flavia@gmail.com

Jéssyka Viana Valadares Franco

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2842-0878>

Universidade de Gurupi, Brasil

E-mail: jessykavviana@gmail.com

Andressa de Sousa Sampaio

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8462-1490>

Universidade de Gurupi, Brasil

E-mail: ssousa.ssampaio@gmail.com

Adna Rocha dos Passos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4487-3917>

Universidade de Gurupi, Brasil

E-mail: adnarocha5@gmail.com

Agnês Mie Sakamoto

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6459-4317>

Universidade de Gurupi, Brasil

E-mail: agnes.sakamoto@gmail.com

Daniela de Sousa Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5558-5980>

Universidade de Gurupi, Brasil

E-mail: danielassilva@unirg.edu.br

Dayanna Cristina Braz

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1347-3478>

Universidade de Gurupi, Brasil

E-mail: Dayanna_braz@hotmail.com

Geovanna Cardoso Seixas

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4264-8297>

Universidade de Gurupi, Brasil

E-mail: Dayanna_braz@hotmail.com

Letícia Antunes Espíndola

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5390-5338>

Universidade de Gurupi, Brasil

E-mail: leticiaspindola99@gmail.com

Thamires Monteiro Abreu

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8245-5946>

Universidade de Gurupi, Brasil

E-mail: thamiresmdabreu@gmail.com

Resumo

A associação da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-COV-2) com a aspergilose pulmonar invasiva (API), denomina-se CAPA. Não possui protocolos clínicos mundiais e/ou nacionais, resultando em manejo e tratamento de baixa eficácia e alta mortalidade. Objetivou-se associar as manifestações de SARS-COV-2 e API, em relação aos métodos de investigação diagnóstica, comprometimentos respiratórios e desfecho clínico. A revisão sistemática da literatura teve como base de dados a Pubmed, adotou descritores em inglês: “aspergilosis”, “covid”, “histology”, booleano and e filtro humans, publicadas a partir de 2019. Foram identificados 31 artigos, destes 10 foram inclusos. O diagnóstico para API incluiu, principalmente, pesquisa do antígeno galactomanana do *Aspergillus* em soro ou escarro, PCR de *Aspergillus* em aspirado traqueal e cultura de amostras respiratórias. Os comprometimentos respiratórios destacados são imagens em vidro fosco, consolidações nodulares, pneumopatia intersticial bilateral, cujo desfecho predominante é o óbito. Por fim, destacou-se que na CAPA ocorre uma coinfeção, propondo estudos que busquem uma unificação do seu diagnóstico, para melhorar o desfecho clínico e minimizar a mortalidade.

Palavras-chave: Alterações pulmonares; Diagnóstico; Síndrome respiratória do desconforto agudo (SARA); Cultura de fungos; Coinfecção.

Abstract

The association of severe acute respiratory syndrome 2 (SARS-COV-2) with invasive pulmonary aspergillosis (API) is called CAPA. Clinical treatment protocols are not described in the world or national literature resulting in low efficacy and high mortality. The objective was to associate the manifestations of SARS-COV-2 and API, in relation to the diagnostic methods, pulmonary dysfunction and clinical outcome. The systematic literature review was based on Pubmed, with English descriptors: “aspergilosis”, “covid”, “histology”, boolean “and”, with filters: human and published from 2019. 31 articles were identified and 10 were included. The diagnosis for API included research of the *Aspergillus galactomannan* antigen in serum or sputum, *Aspergillus* PCR in tracheal aspirate and culture of respiratory samples. The highlighted respiratory compromises are ground-glass opacities, nodular consolidations, bilateral interstitial pulmonary infiltrate, with death as one of the common outcome. CAPA is a co-infection process, future clinical trials are necessary to develop integrated diagnosis, to improve the clinical outcome and minimize mortality.

Keywords: Dysfunction pulmonary; Diagnosis; Respiratory syndrome of acute discomfort (ARDS); Fungus culture; Co-infection.

Resumen

La asociación del síndrome respiratorio agudo severo 2 (SARS-COV-2) con aspergilosis pulmonar invasiva (API) se denomina CAPA. No cuenta con protocolos clínicos globales y/o nacionales, resultando en un manejo y tratamiento de baja eficacia y alta mortalidad. El objetivo fue asociar las manifestaciones de SARS-COV-2 y API, en relación a métodos de investigación diagnóstica, compromisos respiratorios y desenlace clínico. La revisión sistemática de la literatura se basó en Pubmed, adoptó los descriptores en inglés: “aspergilosis”, “covid”, “histology”, boolean y human filter, publicados a partir de 2019. Se identificaron 31 artículos, de los cuales se incluyeron 10. El diagnóstico de API incluyó principalmente la investigación del antígeno de galactomanano de *Aspergillus* en suero o esputo, PCR de *Aspergillus* en aspirado traqueal y cultivo de muestras respiratorias. Los compromisos respiratorios destacados son las imágenes en vidrio deslustrado, las consolidaciones nodulares, la enfermedad pulmonar intersticial bilateral, cuyo desenlace predominante es la muerte. Finalmente, se destacó que en CAPA ocurre una coinfección, proponiendo estudios que busquen la unificación de su diagnóstico, para mejorar el desenlace clínico y minimizar la mortalidad.

Palabras clave: Alteraciones pulmonares; Diagnóstico; Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA); Cultivo de hongos; Coinfección.

1. Introdução

O novo coronavírus provocou significativos quadros de síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2) no final do ano de 2019 em Wuhan, na China (Blaise et al., 2020; Gangneux et al., 2020). O vírus se alastrou pelo mundo e, desde então, convivemos com uma pandemia com altas taxas de mortalidade na forma de COVID-19 (Bienvenu et al., 2020; Tozzi et al., 2020). Histopatologicamente nos pulmões ocorre espessamento das paredes alveolares com lesão difusa bilateral, edema pulmonar, pneumócitos hiperplásicos, aglomerados focais de fibrina misturados com células inflamatórias.

A Aspergilose, infecção fúngica oportunista, cuja forma pulmonar invasiva, é o tipo mais comum atinge com mais frequência hospedeiros imunocomprometidos, como por exemplo pacientes com COVID-19, podendo aumentar o índice de mortalidade (Koehler et al., 2020; Neufeld, 2020; Patti et al., 2020). O uso de corticosteroides pelos pacientes com SARS-CoV-2 é um fator de risco para desenvolvimento de API, do fungo *Aspergillus* (Segrelles-Calvo; et al., 2020). No exame histopatológico, observa-se sangramento intrapulmonar espontâneo, opacidades em vidro fosco, manchas fúngicas, numerosas hifas e esporos, sendo essas hifas septadas de ramificação angular aguda.

As lesões pulmonares na (SARS-CoV-2) estão relacionadas à replicação viral, aos processos inflamatórios complexos e à níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias, com danos aos linfócitos, especialmente células B, T e células NK, contribuindo para um sistema imunológico comprometido (Blaise et al., 2020; Gangneux et al., 2020; Neufeld, 2020; Pemán et al., 2020), o que abre caminho para infecções secundárias, como as infecções fúngicas invasivas presentes no ambiente, bem como nos cateteres e na ventilação mecânica (Gangneux et al., 2020; Neufeld, 2020; Song; et al., 2020).

A associação da COVID-19 com a API é evidenciada por cultura positiva de lavado broncoalveolar ou pelo resultado positivo para galactomanana sérica na falta de histopatologia, somados a investigação tomografia computadorizada do tórax (Koehler et al., 2020).

A averiguação precoce da API em pessoas com COVID-19 grave subjacente, isto é, que não demonstram agravo do quadro clínico relacionado a API durante a hospitalização, ainda não faz parte dos protocolos clínicos mundiais e/ou nacionais, o que implica em um manejo e tratamento de baixa eficácia, contribuindo para a mortalidade vigente e a ausência de uniformidade nos procedimentos em saúde. O reconhecimento desta associação clínica é fundamental no enfrentamento da pandemia do COVID-19.

Objetivou-se, por meio desta revisão sistemática de literatura, associar as manifestações de SARS-COV e aspergilose pulmonar invasiva, em relação aos métodos de investigação diagnóstica, comprometimentos respiratórios e desfecho clínico.

2. Metodologia

Para a realização da revisão, foram utilizadas as seguintes fases: definição do tema e delimitação; objetivos; problema e hipóteses; introdução; revisão da literatura e metodologia. Será dada prioridade aos estudos publicados em português. Posteriormente, foi realizada uma análise quanto aos critérios de inclusão.

Logo a pesquisa foi guiada também a partir da seguinte questão norteadora: quais as associações entre as manifestações de SARS-COV-2 e API, em relação aos métodos de investigação diagnóstica, comprometimentos respiratórios e desfecho clínico que podem influenciar no tratamento dos pacientes?

Na busca a fim de responder essas indagações, através dos descritores, foram identificados inicialmente 67 artigos, após aplicar-se o filtro de “Texto Completo” foram excluídos 20 artigos, restando 47 estudos; aplicou-se o filtro de “Idioma Português” excluindo-se 15 artigos, restando 32 estudos; empregando-se o filtro de “intervalo de ano de publicação” de 2019 a 2021, foram excluídos 6 pesquisas, restando 26 estudos, foram lidos na íntegra; destes, 6 estudos que não atendiam as questões e ao objetivo; sendo assim, restaram 20 estudos científicos para a apresentação dos resultados e discussão desta revisão, conforme foi ilustrado no fluxograma a seguir (Figura1).

Tratando-se de uma revisão descritiva e exploratória, não houve a necessidade de a pesquisa ser submetida ao comitê de ética em pesquisa, conforme a Resolução 466/12, por se tratar de dados secundários. Desta Forma, haverá o comprometimento de citar os autores respeitando as fontes originais utilizadas no estudo, regulamentada pela (NBR6023). Os dados foram utilizados exclusivamente com finalidade de estudo científico.

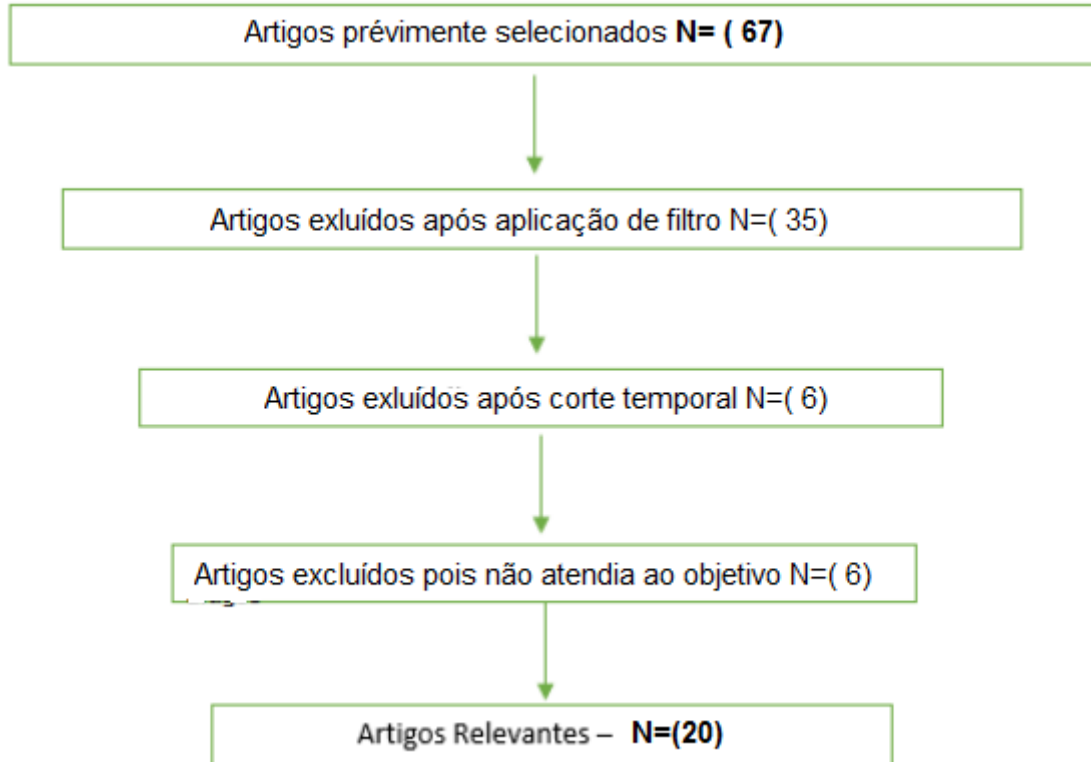
Critérios de inclusão

Os critérios de inclusão estabelecidos foram: artigos acadêmicos, publicados em periódicos com resumo e texto completo, disponíveis nos idiomas português ou inglês, publicados entre os anos 2019 e 2021, que abordou os assuntos: aspergilose e infecção pelo vírus sarscov-19 e as condições para diagnostico, manifestações e desfecho clinicos. Foram adotados descritores em inglês baseados no Mesh da Pubmed: “aspergilosis”, “covid”, “histology”, boleano and e filtro humans e texto completo. Em relação ao critério diagnóstico das condições em estudo adotou-se para confirmação do SARS-CoV a reação em cadeia polimerase (PCR) por transcriptase reversa em swab e análise de cultura para aspergilose com confirmação fúngica.

Crítérios de exclusão

Foram excluídos deste estudo os artigos que não atender os critérios de inclusão ou que estiveram disponíveis em sites não confiáveis, em blogs pessoais e sites não governamentais ou médicos, que não atenderam aos descritores e não apresentarem relevância científica.

Figura 1: Fluxograma para critério de seleção dos artigos relevantes.



Fonte: Autores (2022).

3. Resultados e Discussão

Foram identificados 31 artigos nos bancos de dados. Destes, 10 foram incluídos e caracterizados segundo autor/ano/título, objetivo, método, características pulmonares e resultados no quadro abaixo.

Tabela 1: Distribuição dos artigos com autor, ano e título, objetivos, método, alterações pulmonares e resultados do estudo.

Autor/ano/ título	Objetivo	Método	Alterações pulmonares	Resultados
COVID-19 associated pulmonary aspergillosis. Koehler et al. (2020)	Avaliar a doença coronavírus 19 (COVID-19) associada à aspergilose invasiva em um único centro em Colônia, Alemanha.	Revisão retrospectiva de cinco pacientes em UTI com diagnóstico de COVID-19 e SARS-COV-2. Estudo do soro GM, cultura fúngica, teste de susceptibilidade, PCR fúngico, aspiração traqueal - análise de cultura padrão e análise de galactomanano no fluido de lavagem broncoalveolar	Maioria dos pacientes associou API, enfisema, opacidades bilaterais de vidro, consolidações nodulares periféricas e hemorragia intrapulmonar grave, enfisema.	Os exames de imagens não são específicos para API; Maior risco de pacientes com COVID-19 desenvolver coinfeções. Dentre os 19 pacientes com COVID-19 grave, 5 positivos para API.
Late histopathologic characteristics of critically ill COVID-19 patients: different phenotypes without	Identificar padrões pulmonares histopatológico pós morte de pacientes críticos de COVID-19.	Série de casos de sete pacientes. Biópsias pulmonares do núcleo da agulha pós-morte de pacientes com síndrome de angústia respiratória aguda relacionada a COVID-19	Insuficiência respiratória hipoxêmica aguda, complicações tromboembólicas e aspergilose pulmonar	TC de tórax em todos os pacientes mostrou opacidades em vidro fosco. Dos 7 pacientes, seis foram prováveis positivos para associação

evidence of invasive aspergillosis, a case series. Flikweert et al. (2020)		associada a aspergilose.		covid-19 e aspergilose. Destes, apenas 3 pacientes foram confirmados por testes de galactomanano do fluido de lavagem broncoalveolar.
Putative invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients with COVID-19: An observational study from New York City. Mitaka et al. (2020)	Descrever as características clínicas da aspergilose pulmonar associada a COVID-19 em um único centro na cidade de Nova York.	Revisão retrospectiva de prontuários de 7 infectados com COVID-19 confirmados por RT-qPCR. A tragem para <i>Aspergillus</i> adotou análises de cultura padrão do fluido de lavagem broncoalveolar por meio da aspiração traqueal no hospital <i>Mount Sinai Beth Israel</i> na cidade de Nova York.	Insuficiência respiratória hipoxêmica aguda	Todos os pacientes com COVID-19, em ventilação mecânica na UTI, tiveram uma ou mais culturas respiratórias positivas para <i>Aspergillus fumigatus</i> . O nível sérico de galactomanana foi positivo em apenas um paciente. Ao todo quatro evoluíram ao óbito.
Confirmed Invasive Pulmonary Aspergillosis and COVID-19: the value of postmortem findings to support antemortem management. Santana et al. (2020)	Descrever evidências post mortem de aspergilose pulmonar invasiva (API) em um paciente com COVID-19 grave.	Relato de caso, paciente com COVID-19 grave. Detecção COVID-19: RT-qPCR. Diagnóstico de IPA: histopatologia e teste de antígeno de galactomanana no sangue periférico. Infecção por <i>Aspergillus penicillioides</i> : confirmada por sequenciamento de nucleotídeos e análise de BLAST.	API invasiva em um paciente com COVID-19 grave, insuficiência respiratória hipoxêmica aguda.	O paciente possuía comorbidades associada (hipertensão arterial, diabetes mellitus tipo II e doença renal crônica) evoluiu ao óbito. Aspergilose foi identificada na biopsia pós mortem, os exames de escarro durante a internação foram negativos.
COVID-19-associated pulmonary aspergillosis (CAPA) in patients admitted with severe COVID-19 pneumonia: An observational study from Pakistan. Nasir et al. (2020)	Estabelecer a CAPA e a necessidade de rastreamento de infecções fúngicas em pacientes com COVID-19 grave com determinados fatores de risco.	Estudo observacional retrospectivo 23 pacientes com pneumonia COVID-19 grave em UTI, destes 9 com API, o diagnóstico adotou aspiração traqueal para análise de cultura padrão e pesquisa de galactomanano no aspirado. COVID-19: Swab nasofaríngeo, RT-PCR	API, insuficiência respiratória infiltrado intersticial bilateral.	4 pacientes evoluíram ao óbito com síndrome de angústia respiratória aguda em um tempo médio de internação em UTI de 16 dias. A comorbidade mais frequente foi diabetes mellitus.
Clinical characteristics of invasive pulmonary aspergillosis in patients with COVID-19 in Zhejiang, China: a retrospective case series. Wang et al. (2020)	Realizar por meio de uma série retrospectiva de caso critérios de características clínicas na associação entre aspergilose pulmonar invasiva e COVID-19	Série de casos, 8 pacientes de COVID+aspergilose. Confirmação da Aspergilose: cultivo de <i>Aspergillus</i> a partir de amostras de escarro ou fluido de lavagem broncoalveolar. Varreduras de tomografia computadorizada (TC) de tórax de pacientes com COVID-19.	Pneumoconiose agressiva na fase inicial, com nódulos com cáries e sinais dendráticos, lesões escondidas na consolidação ou alterações intersticiais do tipo úlcera brônquica	Apenas 8 dos 104 pacientes foram diagnosticados com aspergilose, todos de sexo masculino. Uso inicial de antibióticos de combinação de inibidor β-lactamase, ventilação mecânica e DPOC foram os fatores de risco.
Subacute Aspergillosis "Fungal Balls" Complicating COVID-19. Patti et al. (2020)	Descrever associação de API subaguda como uma infecção sobreposta em pacientes com SARS-CoV-2.	Relato de caso, 1 paciente com COVID+ aspergilose. Confirmação diagnóstica: tomografia computadorizada de tórax, swab nasal para COVID, Cultura de fungos.	API, pneumonia intersticial bilateral, espessamento pleural local	Aspergilose pulmonar aumenta dos riscos de mortalidade no caso da COVID-19. Intervenção precoce por meio de broncoscopia, observação de alterações na mucosa brônquica e obtenção de evidências microbiológicas fúngicas são importantes para evitar agravantes.
Fatal Invasive Aspergillosis and Coronavirus Disease in an Immunocompetent Patient. Blaize et al. (2020)	Relatar um caso de homem imunocompetente com pneumonia grave associada ao COVID-19 desenvolvendo API.	Relato de caso, paciente pneumonia grave + COVID-19 + aspergilose. PCR para detecção do SARS-CoV-2 no aspirado traqueal, e detecção de <i>Aspergillus fumigatus</i> no aspirado e no soro, pesquisa de galactomanano no aspirado	Insuficiência respiratória hipoxêmica aguda	Foi detectado amostra RNA viral SARS-CoV-2 e <i>Haemophilus influenzae</i> e, também, de API
Dynamic Immune Response Profiles and Recovery of a COVID-19 Patient with Coinfection of <i>Aspergillus fumigatus</i> and Other	Relatar um caso de comorbidade de doença COVID-19 e aspergilose pulmonar por coinfeção de SARS-CoV-2 e <i>Aspergillus fumigatus</i> .	Relato de um caso. Diagnóstico COVID: RT-PCR. Testes do vírus Epstein-Barr, adenovírus e vírus sincicial respiratório foram negativos. A identificação de Aspergilose	Pneumonia intersticial difusa bilateral, Tomografia computadorizada com opacidades em vidro fosco, espessamento pleural focal.	O paciente recupera-se após robusta da infecção por COVID-19 e <i>A. fumigatus</i> junto por forte resposta de anticorpos para SARS-CoV-2,

Baseline Diseases: A Case Report. Wu et al. (2020)		adotou espectrometria de massa de tempo de voo de desorção / ionização a laser assistida por matriz		sugerindo que células TCD4 e células TCD8 podem ser potencialmente preditores dos resultados COVID-19.
Fatal aspergillosis complicating severe SARS-CoV-2 infection: A case report. Schein et al. (2020)	Relatar caso de COVID-19 complicado por aspergilose invasiva (IA) e a necessidade de um diagnóstico precoce.	Aspergillus antígeno foi considerado altamente positivo na expectoração e no sangue, assim como Aspergillus spp. Culturas de escarro permaneceram negativas para Aspergillus.	API, pneumopatia intersticial bilateral, TC opacidades em vidro fosco com comprometimento parenquimatoso, nódulos altamente sugestivos de IA.	O SARS-CoV-2 pode ser um fator de risco para aspergilose invasiva (IA) e outras doenças fúngicas invasivas. TC apresentou nódulos altamente sugestivos de IA.

Fonte: Autores (2022).

Os estudos são publicações originais do ano de 2020, sendo 5 relatos de caso, 2 série de casos e 3 estudos retrospectivos de prontuários, que somaram 37 pacientes com SARS-CoV e Aspergilose e 7 pacientes prováveis. As exclusões justificam-se por estudos de revisão ou editoriais.

O diagnóstico de SARS-CoV2 foi prontamente confirmado em todos os pacientes, porém a Aspergilose apresentou menor sensibilidade e especificidade. Os pacientes em sua maioria estavam em ambiente de terapia intensiva, entubados, homens, em fase adulta ou idosa, sem doença pulmonar de base. As comorbidades mais frequentes foram hipertensão e diabetes *melittus*. A corticoterapia em altas dosagens foi instituída para a maioria dos casos, o que contrapunha com o tratamento antimicótico e dificultava a melhora clínica do paciente, que evoluíram em mais de 50% dos casos para o óbito

Foi identificado dois tipos de fungos causadores da aspergilose, *Aspergillus fumigatus* e *Aspergillus penicillioides*.

O tratamento específico para aspergilose é o voriconazol intravenoso, que pode ser associado a outro antifúngico (Koehler et al., 2020; Mitaka et al., 2020; Patti et al., 2020; Schein et al., 2020; Van arkel et al., 2020; Wu et al., 2020). Alguns estudos utilizaram medicação antifúngica precoce e relataram eficácia no tratamento (Lahmer et al., 2020). No entanto, há relatos de pacientes internados por COVID-19 grave, que teriam sido diagnosticados com aspergilose invasiva secundária, e que ainda sim, apresentaram desfechos favoráveis sem qualquer tratamento antifúngico (Fekkar et al., 2020).

A idade avançada, uso inicial de antibióticos de combinação de inibidor β -lactamase, ventilação mecânica e DPOC foram os fatores de risco de API entre pacientes com COVID-19 (Nasir et al., 2020; Wu et al., 2020).

Além disso, a intervenção precoce com broncoscopia, a observação de alterações na mucosa brônquica e a obtenção de evidências de microbiologia fúngica foram importantes em pacientes com COVID-19 em caso grave. A broncoscopia mostra secreções purulentas nas aberturas dos brônquios, característica importante para o diagnóstico de aspergilose (Wang et al., 2020).

O diagnóstico para IPA muitas vezes é inconclusivo e equivocado. Entretanto, na maioria dos estudos apresentados na literatura, incluiu a pesquisa de galactomanano (soro e escarro), PCR de *Aspergillus* em aspirado traqueal e cultura de amostras respiratórias (lavagem broncoalveolar, aspirado traqueal ou escarro), sendo mais eficientes quando analisados mais de uma vez (Fekkar et al., 2020; Flikweert et al., 2020; Gangneux et al., 2020; Santana et al., 2020; Segrelles-Calvo; et al., 2020).

A COVID-19 ainda se apresenta alta prevalência mundial. É importante estudos que avaliam a ocorrência e frequência de associação com a e seu impacto na modificação terapêutica e no quadro respiratório (Santana et al., 2020).

Além disso, sugere-se que a população de CD4⁺ e CD8⁺ ativada do paciente com o quadro COVID, pode ser pré-estimulada ou aumentada pela infecção fúngica. Este fato pode, em pesquisas futuras, levar ao desenvolvimento de vacinas. Neste sentido, o *Aspergillus* ou extratos fúngicos podem servir como adjuvantes para ajudar a iniciar ou aumentar a resposta das células T ao vírus, uma vez que a resposta das células T é um aspecto importante da imunidade, além da resposta do anticorpo (Wu et al., 2020).

É importante que os médicos estejam atentos aos pacientes com COVID-19 gravemente doentes na UTI e que não respondem à terapêutica com corticoterapia e antibióticos, e evoluem com mais descompensações respiratórias, febres, novas alterações radiográficas ou agravantes nos pulmões. Devem suspeitar de infecções fúngicas secundárias, e investigar sua cultura e pesquisa de antígenos fúngicos (Mitaka et al., 2020).

Por ser uma doença recente, as evidências encontradas nesta revisão são baixas. Por isso, há necessidade de estudos clínicos sistematizados, para a instituição de terapêutica eficaz e conseqüentemente melhorar o prognóstico dos pacientes com aspergilose pulmonar invasiva associada ao COVID-19.

4. Conclusão

A COVID-19 grave com dano alveolar difuso, infiltração neutrofílica intra-alveolar e congestão vascular e alteração da atividade mucociliar pode levar o indivíduo a contaminação por infecções secundárias. Nesta revisão, destacou-se a associação com a aspergilose, em especial a Aspergilose pulmonar invasiva, como uma coinfeção. Os exames de swab da orofaringe e PCR, associados a tomografia computadorizada permanecem os principais diagnósticos da Covid-19. Na Aspergilose a broncoscopia e o cultivo em cultura do fungo, com repetição em tempos diferentes, e análise do galactomanano, favorecem o diagnóstico. Os comprometimentos respiratórios predominantes foram: imagens em vidro fosco, consolidações nodulares, pneumopatia intersticial bilateral com evolução para a síndrome de angústia respiratória aguda, cujo desfecho recorrente é o óbito. Uma unificação de diagnóstico foi sugerida nos estudos com o termo CAPA para a associação da COVID-19 e a Aspergilose Pulmonar, com o objetivo de melhorar o tratamento e o desfecho clínico, minimizando a mortalidade vigente.

Referências

- Bienvenu., et al. (2020). No time for pending confirmation of invasive fungal disease in critically ill COVID-19 patients—think empirical treatment. *Critical Care*. 24:588 <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03307-5>.
- Blaize, M., et al (2020). Fatal Invasive Aspergillosis and Coronavirus Disease in an Immunocompetent Patient. *Emerging Infectious Diseases*. 26(7).
- Fekkar, A., et al (2020). Fungal infection during COVID-19: Does aspergillus mean secondary invasive aspergillosis? *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 33(6).
- Flikweert, A. W., et al (2020). Late histopathologic characteristics of critically ill COVID-19 patients: Different phenotypes without evidence of invasive aspergillosis, a case series. *Journal of Critical Care*. 59 (87).
- Gangneux, J. P., et al (2020). Invasive fungal diseases during COVID-19: We should be prepared. *Journal de Mycologie Medicale*. 23(3), 134-137.
- Koehler, P., et al (2020). COVID-19 associated pulmonary aspergillosis. *Mycoses*, 63(6), 159-162.
- Lahmer, T., et al (2020). Invasive pulmonary aspergillosis in severe coronavirus disease 2019 pneumonia. *Clinical Microbiology and Infection*, 2020.
- Mitaka, H., et al (2020). Putative invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients with COVID-19: An observational study from New York City. *Mycoses*, 63(12), 2020.
- Nasir, N., et al (2020). COVID-19-associated pulmonary aspergillosis (CAPA) in patients admitted with severe COVID-19 pneumonia: An observational study from Pakistan. *Mycoses*, 63(8), 2020.
- Neufeld, P. M. (2020). A COVID-19 e o diagnóstico da aspergilose pulmonar invasiva. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*, 52(2), 2020.
- Patti, R. K., et al (2020). Subacute Aspergillosis “Fungal Balls” Complicating COVID-19. *Journal of Investigative Medicine High Impact Case Reports*, v. 8, 2020.
- Pemán, J., et al (2020). Fungal co-infection in COVID-19 patients: Should we be concerned? *Revista Iberoamericana de Micologia*, 2020.
- Santana, M. F., et al (2020). Confirmed invasive pulmonary aspergillosis and COVID-19: The value of postmortem findings to support antemortem management. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 53, 2020.
- Schein, F., et al (2020). Fatal aspergillosis complicating severe SARS-CoV-2 infection: A case report. *Journal de Mycologie Medicale*, 30(4), 2020.
- Segrelles-Calvo, G., De Saraújo, G. R., & Frases, S (2020). Systemic mycoses: A potential alert for complications in COVID-19 patients. *Future Microbiology* Future Medicine Ltd., , 1 set. 2020.

Song, G., Liang, G., & Liu, W (2020). Fungal Co-infections Associated with Global COVID-19 Pandemic: A Clinical and Diagnostic Perspective from China. *Mycopathologia*, 2020.

Tozzi, P., et al. (2020). COVID-19 Pandemics: A surprising link to bread flour with collateral damage to a prosthetic heart valve. *Circulation: Cardiovascular Imaging*, 2020.

Van Arkel, A. L. E., et al. (2020). COVID-19-associated pulmonary aspergillosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* American Thoracic Society, 1 jul. 2020.

Wang, J., et al (2020). Clinical characteristics of invasive pulmonary aspergillosis in patients with COVID-19 in Zhejiang, China: A retrospective case series. *Critical Care*, 24(1), 2020.

Wu, S., et al (2020). Dynamic Immune Response Profiles and Recovery of a COVID-19 Patient with Coinfection of *Aspergillus fumigatus* and Other Baseline Diseases: A Case Report. *OMICSA Journal of Integrative Biology*, 2020.