

RISCO EMERGENTE DAS INFECÇÕES FÚNGICAS INVASIVAS: REVISÃO DA LITERATURA

EMERGING RISK OF INVASIVE FUNGAL INFECTIONS: LITERATURE REVIEW

Renato Kennedy Souza Araújo¹
Valéria Cristina de Araújo Frota²
Maísa de Souza Santana³
Nara Rúbia Souza⁴

RESUMO: As infecções fúngicas invasivas emergentes representam uma ameaça significativa à saúde humana, especialmente para indivíduos imunocomprometidos. Patógenos como *Cryptococcus neoformans*, *Candida auris*, *Candida albicans* e *Aspergillus fumigatus* têm a capacidade de causar infecções graves, com altas taxas de morbimortalidade. A resistência aos antifúngicos e a disseminação nos ambientes hospitalares aumentam o risco dessas infecções. O diagnóstico precoce e preciso, com medidas de prevenção e controle de infecções, são fundamentais para melhorar os resultados clínicos. O desenvolvimento de novas terapias antifúngicas e a conscientização sobre a importância da higiene e do uso adequado de antifúngicos são essenciais para enfrentar os desafios das infecções fúngicas invasivas. O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão integrativa da literatura relacionada às infecções fúngicas invasivas, elucidando quais são os microrganismos de classe crítica e casos correlacionados, além do diagnóstico e tratamento. Após buscas nas plataformas de dados foram selecionados 17 trabalhos, expostos em um quadro de resultados. Diante os expostos fica claro o crescimento destas infecções anualmente, além dos riscos por conta da alta morbimortalidade, esses agentes possuem mecanismos diferenciados de resistências e transmissão, acarretando problemas para saúde pública e econômica, sendo necessário pesquisas futuras na tentativa de minimizar o impacto que estas infecções causam.

1111

Palavras-chave: Infecções Fúngicas Invasivas. Micoses invasivas. Micoses.

ABSTRACT: Emerging invasive fungal infections represent a significant threat to human health, especially for immunocompromised individuals. Pathogens such as *Cryptococcus neoformans*, *Candida auris*, *Candida albicans* and *Aspergillus fumigatus* have the capacity to cause serious infections, with high morbidity and mortality rates. Resistance to antifungal drugs and the spread in hospital environments increase the risk of these infections. Early and accurate diagnosis, with infection prevention and control measures, are key to improving clinical outcomes. The development of new antifungal therapies and raising awareness about the importance of hygiene and the appropriate use of antifungals are essential to meet the challenges of invasive fungal infections. The aim of this study was to carry out an integrative review of the literature related to invasive fungal infections, elucidating which are the critical class microorganisms and correlated cases, as well as diagnosis and treatment. After searching the data platforms, 17 were selected and displayed in a table of results. In view of the above, it is clear that these infections grow every year, in addition to the risks due to high morbidity and mortality, these agents have different mechanisms of resistance and transmission, causing problems for public and economic health, and future research is needed in an attempt to minimize the impact that these infections cause.

Keywords: Invasive Fungal Infections. Invasive Mycoses. Mycoses.

¹Graduando em Biomedicina, Uni LS - Centro Universitário.

²Graduanda em Biomedicina, Uni LS - Centro Universitário.

³Graduanda em Biomedicina, Uni LS - Centro Universitário.

⁴Docente e Mestre em Microbiologia (UnB), Uni LS - Centro Universitário.

I. INTRODUÇÃO

Os fungos pertencem ao reino Fungi, reino caracterizado por sua abundância e complexidade estrutural, genética e morfológica, apresentando-se onipresente na natureza e são resistentes a diversos ambientes críticos, possuindo grande capacidade de adaptação à diferentes condições de frio, calor, umidade, radiação, entre outros (ROLAND et al., 2017).

Muitos fungos possuem importância biotecnológica, ecológica e econômica, pois atuam na prospecção de novos biomateriais, obtenção de energia, fermentação de bebidas e alimentos, áreas farmacêuticas, veterinária, agrícola e médica (Moraes *et al.*, 2016). Entretanto algumas dessas espécies possuem potencial patogênico, podendo causar doenças infecciosas em seres humanos e animais, denominadas como micoses (OLIVEIRA et al., 2021; GONÇALVES et al., 2019).

O crescimento de infecções fúngicas aumentaram nos seres humanos nos últimos anos de acordo a Organização Mundial da Saúde (OMS) e dentro desta perspectiva os casos de infecções fúngicas oportunistas e/ou invasivas, que se aproveitam do estado imunológico debilitado do hospedeiro por conta de doenças crônicas, doenças graves, alcoolismo, uso intensivo de antibióticos, pacientes em tratamento oncológico, portadores de doenças autoimunes, imunossuprimidos por HIV e pós-transplantados (BIANCHI et al., 2017; ZAITZ et al., 1998).

1112

De acordo com Organização Mundial da Saúde (OMS), as doenças infecciosas são as principais causadoras de mortalidade e incapacidade no mundo, estimando 4,95 milhões de mortes anuais, sendo que 1,27 milhão de mortes estão ligadas a resistência de drogas antimicrobianas. Dentro desta estimativa, as infecções fúngicas invasivas estão apresentando aumento no mundo todo, principalmente nesta população imunocomprometida (WHO, 2022).

No Brasil o número de caso de óbitos por infecções fúngicas apresentam um crescimento exponencial com o passar dos anos, de 1996 até 2021 foi registrado um total de 10.802 óbitos, e só nos anos de 2018 a 2021 foram registrados 1744 casos, 19,25% dos óbitos registrados em apenas quatro anos, crescimento progressivo em relação a anos anteriores.

O diagnóstico e tratamento das infecções fúngicas invasivas são desafiadoras pelas limitadas formas de diagnóstico, pelos poucos medicamentos antifúngicos existentes no mercado, além de apresentarem muitos efeitos colaterais em tratamentos ampliados e pela resistência que os microrganismos desenvolvem a medicamentos e ao ambiente. Além da

crescente estimativa nos casos, as infecções fúngicas recebem pouca atenção e recursos de pesquisa, evidenciando poucos dados científicos de qualidade (WHO, 2022).

Diante dos expostos sobre infecções fúngicas invasivas emergentes, o objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão integrativa da literatura relacionada aos microrganismos, elucidando quais são, quais os de classe crítica e intermediária abordados nos dados científicos, os casos relacionados à clínica médica, coinfeções, diagnóstico e tratamento.

2. METODOLOGIA

Esse trabalho se trata de uma revisão da literatura integrativa, que buscou analisar, reunir e sintetizar resultados de pesquisas sobre o tema investigado. As buscas foram realizadas nas bases científicas de dados *MEDLINE/PubMed*, *Scientific Electronic Library Online (SciELO)*, *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS)* e *Biblioteca Virtual em Saúde (BVS)*. Para seleção dos estudos foi usado em consulta os Descritores da Saúde/*Medical Subject Headings (DeCS/MeSH)*: “Infecções Fúngicas Invasivas”, “Micoses invasivas”, “Micoses”, em Inglês, Português e Espanhol no período de fevereiro de 2023 até junho de 2023, leitura analítica, e seleção dos estudos. Como critérios de inclusão foram selecionados estudos dos últimos 5 anos que contemplem o tema abordado, artigos completos, artigos originais, relatos de caso, revisões sistemáticas, integrativas e artigos publicados em inglês, português e espanhol. Como critério de exclusão foram retirados estudos que fogem do tema principal, trabalhos incompletos e fora do ano proposto na inclusão, estudos duplicados, cartas ao editor, dissertações, artigos fora do ano predeterminado e artigos publicados em outro idioma. Após pesquisa inicial utilizando os descritores, foram encontrados 3,065 artigos, que após aplicabilidade dos critérios de exclusão (data, idioma, artigos duplicados, cartas ao editor ou escopo, *preprints* e trabalhos fora da problemática) e leitura analítica, foram selecionados 17 estudos que compõem esta pesquisa.

1113

3. Desenvolvimento

No ano de 2017 a Organização Mundial Da Saúde (OMS) publicou sua primeira lista de prioridades relacionados aos agentes bacterianos multirresistentes, em 2022 publicou pela primeira vez a lista (figura 1) de fungos patogênicos prioritários e emergentes, causando alerta para a saúde mundial, com o intuito de impulsionar mais investigação e intervenções políticas para reforçar a resposta global às infecções fúngicas e à resistência antifúngica.

Figura 1 – Lista de patógenos emergentes de acordo com a OMS

Critical group	High group	Medium group
 <i>Cryptococcus neoformans</i>	 <i>Nakaseomyces glabrata</i> (<i>Candida glabrata</i>)	 <i>Scedosporium</i> spp.
 <i>Candida auris</i>	 <i>Histoplasma</i> spp.	 <i>Lomentospora prolificans</i>
 <i>Aspergillus fumigatus</i>	 Eumycetoma causative agents	 <i>Coccidioides</i> spp.
 <i>Candida albicans</i>	 Mucorales	 <i>Pichia kudriavzevii</i> (<i>Candida krusei</i>)
	 <i>Fusarium</i> spp.	 <i>Cryptococcus gattii</i>
	 <i>Candida tropicalis</i>	 <i>Talaromyces marneffei</i>
	 <i>Candida parapsilosis</i>	 <i>Pneumocystis jirovecii</i>
		 <i>Paracoccidioides</i> spp.

Fonte: WHO, 2022.

Dentro desta perspectiva, observa-se que alguns destes patógenos fazem parte dos resultados desta pesquisa (quadro 1), como os Prioritários Críticos, observamos *Cryptococcus neoformans*, *Candida auris*, *Candida albicans* e *Aspergillus fumigatus*, presentes 16 dos 17 estudos além dos patógenos de Alta Prioridade, *Candida spp.*, *Candida glabrata*, *Candida tropicalis*, *Mucorales*, *Fusarium spp.* também são encontrados em 10 dos 17 trabalhos.

1114

Quadro 1 – Estudos e patógenos encontrados

Título e Autor	Microrganismo(S)	Contribuição
<i>Diagnosing Invasive Candidiasis.</i> CLANCY; CGUYEN, 2018.	<i>Candida spp.</i> <i>Candida albicans.</i>	Os autores colaboram sobre qual melhor forma diagnóstica da candidíase invasiva, pois alguns testes não possuem especificidade, constatando como negativo alguns casos positivos, sendo necessário explorar os tipos de diagnóstico para êxito no tratamento infeccioso.
<i>Epidemiología de la enfermedad fúngica invasora por hongos filamentosos en el período 2005 a 2015, en un hospital universitario en Santiago, Chile.</i> VALENZUELA; LEGARRAGA; RABAGLIATI, 2019.	<i>Aspergillus spp</i> (53.6%), <i>Mucorales</i> (16%), <i>Fusarium spp</i> (8.8%), outros filamentosos (8.8%).	Estudo buscou nos arquivos médicos o diagnóstico de pacientes com infecções fúngicas invasivas no período de 2005 e 2015, resultando 125 casos clínicos. Os fatores de risco para tais infecções foram neutropenia, uso prolongado de corticoesteroides e imunossupressores. Em um total, a mortalidade foi de 42%.
<i>Invasive fungal disease in</i>	<i>Candida albicans</i> , <i>Aspergillus</i>	Artigo que conscientiza sobre as infecções

<p>humans: are we aware of the real impact?</p> <p>FIRACTIVE, 2020.</p>	<p><i>fumigatus, Cryptococcus neoformans.</i></p>	<p>fúngicas invasivas que resultam em taxas de morbidade e mortalidade crescentes e representam um gasto socioeconômico considerável.</p>
<p><i>Invasive Candidiasis in Patients with Solid Tumors Treated with Anidulafungin: A Post Hoc Analysis of Efficacy and Safety of Six Pooled Studies.</i></p> <p>ROSA et al., 2021.</p>	<p><i>Candida albicans, Candida auris, Candida parapsilosis, Candida tropicalis, Candida krusei, Candida kefyr, Candida lusitaniae.</i></p>	<p>Este estudo avaliou o tratamento com um novo antifúngico em paciente com tumores, sendo estes suscetíveis a candidíase invasiva por conta das alterações imunológicas. Na maioria dos casos, o novo medicamento ajudou no combate da infecção.</p>
<p><i>Serology anno 2021 fungal infections: from invasive to chronic.</i></p> <p>LASS-FLORL; SAMARDZIC; KNOLL, 2021.</p>	<p><i>Aspergillus spp. Candida spp. Cryptococcus spp.</i></p>	<p>Este artigo abordou sobre a dificuldade diagnóstica das infecções fúngicas, principalmente em imunocomprometidos e sobre as formas de diagnóstico a partir de antígenos e testes de sorologia, focado nestas três espécies de microrganismos.</p>
<p><i>Successful Treatment of Pulmonary Cryptococcosis in a Liver Transplant Recipient Before and After Liver Transplant: Case Report and Literature Review.</i></p> <p>LIU et al., 2021.</p>	<p><i>Cryptococcus spp.</i></p>	<p>Este estudo relata um caso clínico de um paciente com cirrose que passaria por um transplante de fígado, no entanto foi diagnosticado com Criptococose pulmonar por meio de uma tomografia de tórax. O paciente foi submetido aos tratamento com anfotericina B e Fluconazol, obtendo uma resposta clínica aceitável, podendo prosseguir com o transplante.</p>
<p><i>Invasive Candida Infections in Neonates after Major Surgery: Current Evidence and New Directions.</i></p> <p>DE ROSE et al., 2021.</p>	<p><i>Candida albicans, Candida parapsilosis.</i></p>	<p>Os autores fizeram uma revisão sobre infecções fúngicas em neonatos submetidos a cirurgias e internados nas unidades de terapia intensiva neonatal. As duas espécies de <i>Candida</i> (<i>albicans</i> 75%, <i>parapsilosis</i> 25%) foram as principais encontradas nos 19 artigos revisados, reportando 1637 casos de infecções fúngicas invasivas, aumentando o risco de morbimortalidade e custos nos tratamentos.</p>
<p><i>Invasive fungal disease and the immunocompromised host including allogeneic hematopoietic cell transplant recipients: Improved understanding and new strategic approach with sargramostim.</i></p> <p>CHU et al., 2021.</p>	<p><i>Aspergillus spp. Aspergillus fumigatus, Candida spp. Candida albicans, Candida auris, Cryptococcus spp. Cryptococcus neoformans, Rhizopus spp.</i></p>	<p>O foco do trabalho é buscar na literatura sobre infecções fúngicas invasivas em pacientes imunocomprometidos e que passaram por transplantes, incluindo o transplante de medula óssea e quimioterapia intensa. Muito destes pacientes usam medicações ou possuem patologias que aumentam os fatores de risco de adquirirem infecções fúngicas invasivas, que por sua vez apresentam um crescimento de 5% a 8% por ano, além de que muitos destes fungos estão criando resistência a antifúngicos, sendo necessário o desenvolvimento de novas drogas.</p>
<p><i>Candida auris: Epidemiology, Diagnosis, Pathogenesis, Antifungal Susceptibility, and Infection Control Measures to Combat the Spread of Infections in Healthcare Facilities.</i></p>	<p><i>Candida auris.</i></p>	<p>Os autores chamam a atenção ao fungo que foi identificado recentemente, que possui características agressivas e mecanismos de resistências a antifúngicos, além da sua habilidade em causar infecções invasivas dentro dos ambientes hospitalares.</p>

AHMAD; ALFOUZAN, 2021.		
<i>Invasive aspergillosis in critically ill patients: Review of definitions and diagnostic approaches.</i> JENKS; NAM; HOENIGL, 2021.	<i>Aspergillus spp.</i>	Esta pesquisa teve como foco a aspergilose invasiva, fungo oportunista que infecta diversos pacientes críticos ao redor do mundo, principalmente em unidades de terapia intensiva, incluindo pacientes com COVID-19, doenças malignas e condições pulmonares graves.
Criptococose: consequência da infecção por <i>Cryptococcus neoformans</i> em pacientes com AIDS no Brasil. DOS SANTOS; FIGUEIREDO, 2021.	<i>Cryptococcus neoformans.</i>	O <i>C. neoformans</i> possui consequências graves quando infectam pacientes portadores de AIDS, os autores procuram abordar esta infecção oportunista em suas diversas implicações, como o diagnóstico, sinais e sintomas e tratamento.
<i>Infecciones fúngicas en pacientes con COVID-19.</i> MESSINA et al., 2021.	<i>Candida sp. Aspergillus spp. Cryptococcus spp. Histoplasma spp.</i>	Nesta pesquisa na Argentina, de 2287 pacientes diagnosticados com COVID-19, 18 apresentaram coinfeções com fungos sistêmicos, 8 por candidemia, 5 por criptococose, 2 por histoplasmose e 3 por aspergilose. Dentro desta estimativa os pacientes possuíam HIV, diabetes e obesidade, destes, todos foram a óbito.
<i>Opportunistic mycoses in COVID-19 patients/survivors: Epidemic inside a pandemic.</i> BHOTLA et al., 2021.	<i>Aspergillus sp. Candida spp. Candida auris. Candida albicans, Rhizopus.</i>	Através de suas pesquisas, os autores observaram uma ampla gama de coinfeções fúngicas nos sobreviventes e pacientes da COVID-19. Espécies fúngicas de <i>Candida</i> , <i>Aspergillus</i> e <i>Mucorales</i> estão prejudicando a vida dos pacientes/sobreviventes da COVID-19 e trazem uma mensagem forte: mensagem forte para os clínicos, pesquisadores e médicos de todo o mundo: “Os fungos, mesmo os não patológicos.
<i>COVID-19 associated with pulmonary aspergillosis: A literature review.</i> LAI; YU, 2021.	<i>Aspergillus fumigatus, Aspergillus flavus.</i>	Os autores descobriram que o <i>Aspergillus sp.</i> pode causar coinfeções em pacientes com COVID-19, especialmente em doenças graves/críticas. A incidência na COVID-19 variou de 19,6% a 33,3%, demonstrando um aumento na coinfeção.
<i>Acute invasive fungal rhinosinusitis in pediatric patients with oncohematological diseases.</i> RODRIGUES et al., 2022.	<i>Fusarium spp.</i>	Este estudo avaliou possíveis casos de infecções fúngicas em crianças numa unidade de internação oncológica. De 27 pacientes suspeitos avaliados, apenas dois tiveram confirmação de infecção fúngica por métodos histopatológicos e microbiológicos. Após procedimento cirúrgico, tratamento com antifúngicos, um dos pacientes teve êxito no tratamento e o outro faleceu em decorrência do choque séptico, ambos apresentavam depressão no sistema imunológico por serem pacientes oncológicos.
COVID-19 e doenças fúngicas invasivas: levantamento bibliográfico e patentário. SVEDESE et al., 2022.	<i>Candida auris, Rhizopus,</i> dentre outras mucormicoses.	Durante a pandemia, foi visível o aumento dos casos de infecções fúngicas relacionadas à infecção viral. Dos 551 artigos, 131 (23,7%) artigos traziam associação com a COVID-19.

<p><i>Molecular epidemiology and antifungal susceptibilities of Aspergillus species isolated from patients with invasive aspergillosis.</i></p> <p>SARINGUZEL et al., 2023.</p>	<p><i>Aspergillus fumigatus, Aspergillus niger, Aspergillus flavus, Aspergillus terreus.</i></p>	<p>Foram isoladas 44 cepas de amostras clínicas de pacientes em um hospital em Keyseri, Turquia. Após análises microbiológicas e moleculares, 11 pacientes foram classificados com Aspergilose invasiva e 33 como provável infecção inicial. A identificação exata do microrganismo, fez com que o tratamento fosse realizado com antifúngico correto, aumentando a expectativa de recuperação do paciente. Os estudos de genotipagem são importantes para o controle de infecções devido à identificação das fontes infecciosas e das vias de transmissão.</p>
---	--	---

Fonte: Autores, 2023.

De acordo com os resultados dos estudos supracitados, foram constatadas algumas espécies fúngicas emergentes de importância médica que causam infecções invasivas, principalmente em pacientes com o sistema imunológico debilitado, como os em tratamento oncológico, pós transplantados, portadores de HIV, neonatos e crianças em Unidade de Terapia Intensiva e casos relatados de coinfeção com outras condições virais, como no COVID-19.

3.1 Epidemiologia, patogenia, diagnóstico e tratamento envolvendo patógenos fúngicos críticos

O *Cryptococcus neoformans* é um fungo encapsulado crítico, amplamente encontrado no ambiente, especialmente em solos ricos em matéria orgânica e em fezes de aves, como pombos. A característica mais distintiva do *Cryptococcus neoformans* é a sua cápsula polissacarídica, que o protege do sistema imunológico do hospedeiro. Essa cápsula contribui para sua virulência, uma vez que dificulta a fagocitose pelos glóbulos brancos. O fungo existe em duas variedades, *Cryptococcus neoformans var. neoformans* (associado a infecções em pacientes imunocomprometidos) e *Cryptococcus neoformans var. grubii* (mais frequentemente associado à meningite em pacientes com HIV/AIDS)(ZHAO et al., 2023).

O diagnóstico de infecções por *Cryptococcus neoformans* é frequentemente realizado por meio do exame microscópico de amostras de líquido cefalorraquidiano, onde as células fúngicas encapsuladas podem ser observadas usando técnicas de coloração especializada, como a tinta da Índia. Testes moleculares também podem ser usados para confirmar a presença do fungo. O tratamento das infecções por *Cryptococcus neoformans* envolve o uso de antifúngicos, principalmente a anfotericina B e os azóis (como o fluconazol). Em pacientes com sistemas imunológicos saudáveis, o tratamento tende a ser mais eficaz. No entanto, em

casos graves ou em pacientes imunocomprometidos, a infecção pode ser desafiadora de tratar (LÓPEZ MORA et al., 2022).

Candida auris é um fungo emergente que tem se tornado uma preocupação global devido à sua resistência a múltiplos antifúngicos e à sua capacidade de causar infecções graves, principalmente em ambientes hospitalares, prioritariamente em unidades de terapia intensiva (SHARMA; KADOSH, 2023).

A característica mais alarmante de *Candida auris* é a sua resistência a múltiplos antifúngicos, incluindo azóis, equinocandinas e até mesmo a anfotericina B. Essa resistência dificulta o tratamento das infecções causadas por esse fungo, tornando-o uma ameaça clínica significativa (COOK et al., 2023). O diagnóstico de *Candida auris* pode ser desafiador, pois se parece com outros tipos de *Candida* em exames de rotina. A confirmação geralmente é feita por meio de testes moleculares, como a técnica de PCR (reação em cadeia da polimerase), que pode ser usada para identificar o DNA de *Candida auris* em amostras clínicas. Essa abordagem é mais rápida e específica do que a cultura, mas pode não estar amplamente disponível em todos os laboratórios (PINTO et al., 2023).

Candida albicans é um fungo que faz parte da microbiota normal do trato gastrointestinal, da cavidade oral e da vagina em muitos seres humanos. No entanto, sob certas circunstâncias, ele pode se tornar um patógeno oportunista, causando uma variedade de infecções em hospedeiros imunocomprometidos ou em situações em que há um desequilíbrio no sistema imunológico ou na microbiota (COOK et al., 2023).

Candida albicans possui vários fatores de virulência que contribuem para sua capacidade de causar infecções. Isso inclui a capacidade de formar biofilmes, produzir enzimas que degradam tecidos e alterar sua forma de levedura para forma filamentosa, que é mais invasiva (BHOTLA et al., 2021).

O diagnóstico de infecções por *Candida albicans* envolve a coleta de amostras clínicas, como esfregaços orais, secreções vaginais ou amostras de sangue, e sua análise em laboratório. A observação microscópica das características das células fúngicas e o cultivo em meios de cultura apropriados são métodos comuns de diagnóstico, além do uso de equipamentos automatizados de identificação (VALENTE; LOPES; REIS, 2021).

Geralmente, os antifúngicos da classe dos azóis, como o fluconazol, são escolhas comuns para infecções por *Candida albicans*. No entanto, a resistência a esses antifúngicos está aumentando, especialmente em casos de infecções invasivas. Portanto, a escolha do

antifúngico deve ser baseada nos resultados dos testes de sensibilidade, os mais utilizados são as equinocandinas e anfotericina B (BHOTLA et al., 2021).

O *Aspergillus fumigatus* é um fungo filamentosos que se encontra amplamente distribuído no ambiente, especialmente em materiais orgânicos em decomposição, como folhas e compostos, podendo causar infecções invasivas em pacientes imunocomprometidos (KHOASTEH et al., 2023). O *Aspergillus fumigatus* produz esporos que podem ser inalados, levando a infecções pulmonares invasivas, principalmente em pacientes com AIDS, transplantados, ou aqueles com doenças pulmonares crônicas, causando uma série de infecções pulmonares graves (SVEDESE et al., 2022).

O diagnóstico das infecções por *Aspergillus fumigatus* envolve a coleta de amostras clínicas, como escarro, fluido pulmonar ou tecido, e sua análise laboratorial. Isso pode incluir a observação microscópica dos esporos, cultivo em meios de cultura apropriados e testes moleculares para confirmar a presença do fungo. O tratamento de infecções por *Aspergillus fumigatus* pode envolver o uso de antifúngicos, como os azóis (voriconazol, isavuconazol) e a anfotericina B. (SANGUINETTI et al., 2019).

3.2 DISCUSSÃO

1119

Bongomin et al (2017) abordam que pessoas em maior risco são as que possuem problemas de saúde subjacentes ou um sistema imunitário enfraquecido, seja por conta de condições como a doença pulmonar crônica, tuberculose (TB) anterior, HIV, câncer e diabetes mellitus. Pacientes em estado crítico numa unidade de cuidados intensivos (UTI), doentes submetidos a procedimentos médicos invasivos e a receber antibióticos de largo espectro, os que tomam medicamentos imunossupressores e os internados por muito tempo também estão em risco.

Os casos de infecções fúngicas invasivas estão aumentando à medida que a população em risco continua crescendo. Isto ocorre por conta de diversos fatores, incluindo os avanços da medicina e a acessibilidade a terapias e intervenções que prejudicam o sistema imunológico, como a quimioterapia e a imunoterapia para o câncer e transplantes de órgãos (BELMANN; SMUSZKIEWICZ, 2017).

A pandemia do coronavírus (COVID-19) tem sido correlacionada a um aumento da incidência de infecções fúngicas invasivas, onde três grupos de microrganismos estão associados à COVID-19, como aspergilose citados por Messina et al. (2021), Lai; Yu (2021), Bhotla et al. (2021), mucormicose e candidemia presentes nos estudos de Bhotla et al. (2021),

Svedese et al. (2022), foram frequentemente notificados, muitas vezes com consequências devastadoras, como os casos infecciosos de *Candida auris*.

Associados à COVID-19, estes microrganismos são abordados de forma mais específica com orientações descritas nos serviços de saúde no contexto da pandemia da COVID-19, com orientações em Nota Técnica 4/2021 que abordam não apenas a suscetibilidade de pacientes nessa condição e ainda outras comorbidades, mas também como chegar a um diagnóstico precoce, com maior assertividade laboratorial de fungos em pacientes com COVID-19, prevenindo o agravamento de infecções fúngicas (BRASIL, 2021).

Com relação a prevenção e controle da disseminação de infecções fúngicas invasivas de grupos filamentosos dentro dos serviços de saúde:

De acordo com a Resolução – RE nº 9, de 16 de janeiro de 2003, as principais fontes de fungos em ambientes interiores e que devem ser evitadas são: ambientes úmidos e demais fontes de multiplicação fúngica, como materiais porosos orgânicos úmidos, forros, paredes e isolamentos úmidos, bem como interior de condicionadores e dutos sem manutenção, vasos de terra com plantas e ar externo sem filtragem prévia.

Medidas de prevenção e controle da disseminação para *Candida auris* as orientações estão listadas no anexo III da Nota Técnica GVIMS/GGTES/ANVISA nº 11/2020 (Brasil, 2021).

1120

Alguns estudos, como o de Wu et al. (2016) e Nnadi e Carter (2021) sugerem que tanto a incidência como o alcance geográfico das infecções fúngicas estão a expandir-se globalmente devido às alterações climáticas, impactando em vários aspectos do ambiente, incluindo temperatura, umidade, precipitação e padrões sazonais. Esses fatores são fundamentais para o crescimento e a disseminação de fungos, podendo afetar a incidência e o alcance geográfico das infecções fúngicas. Além disso, outros fatores, como a urbanização, a globalização e o uso excessivo de medicamentos antifúngicos, também desempenham um papel importante na expansão das infecções fúngicas.

A urbanização, citada por Tomaz (2011), muitas vezes está associada a alterações no ambiente, como desmatamento, construção de edifícios e pavimentação de áreas naturais. Essas mudanças podem perturbar ecossistemas naturais, levando à perda de diversidade microbiana e à introdução de ambientes artificiais que favorecem o crescimento de fungos patogênicos. Além disso, ambientes urbanos podem fornecer condições ideais para o crescimento de fungos, como altas concentrações de umidade e materiais de construção favoráveis ao seu desenvolvimento, até mesmo contaminação de ar-condicionado em

unidades hospitalares como ressaltam De Melo e Corrêa (2020), Belizario, Lopes e Pires (2021).

A resistência antifúngica tem implicações importantes para a saúde humana. Denning (2022), Pfaller (2012) e Berto et al. (2018) corroboram que estas infecções, muitas vezes ocasionam um prolongamento da terapia e das internações hospitalares, além do aumento da necessidade de alguns medicamentos antifúngicos caros, muitas vezes, altamente tóxicos e que geralmente não estão disponíveis em países subdesenvolvidos, o que pode contribuir para o aumento da mortalidade.

O patógeno *Candida auris* possui um caráter multirresistente, como observado nos trabalhos de Rosa et al. (2021), Chu et al. (2021), Ahmad e Alfouzan (2021) e Bhotla et al. (2021), destacando o aumento da morbimortalidade, além da complexidade em eliminá-los em ambientes hospitalares, mesmo com estratégias preventivas como corroboram Chowdhary e Sharma (2017) e Lockhart et al. (2017) além de sua detecção resultar no fechamento de diversos setores hospitalares como citam Ciurea et al. (2020) e Kean et al. (2020).

Até o ano de 2022, a Organização Mundial da Saúde publicou uma revisão que não havia priorização global das ameaças de infecções fúngicas. Incluindo alguns patógenos nas listas de prioridades, como a *Candida auris*, *Aspergillus fumigatus* e Mucormicoses priorizados em apenas alguns países, porém os casos aumentaram substancialmente, principalmente na pandemia de COVID-19, onde as coinfeções apresentaram um maior surto em todo mundo (WHO, 2022).

1121

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As infecções fúngicas invasivas representam riscos significativos para a saúde humana. Os patógenos como *Cryptococcus neoformans*, *Candida auris*, *Candida albicans* e *Aspergillus fumigatus* podem causar infecções graves em indivíduos imunocomprometidos, resultando em morbimortalidade elevada. Essas infecções são especialmente preocupantes devido à crescente resistência aos antifúngicos e à capacidade de se disseminarem nos ambientes hospitalares.

As infecções fúngicas invasivas são desafiadoras de diagnosticar, pois os sintomas podem ser inespecíficos e semelhantes a outras condições. O diagnóstico precoce e preciso é crucial para iniciar o tratamento adequado e melhorar os resultados clínicos. Além disso, a

prevenção é uma parte fundamental do controle dessas infecções, especialmente em ambientes hospitalares, onde a transmissão pode ocorrer.

A resistência aos antifúngicos é uma preocupação crescente, tornando o tratamento das infecções fúngicas invasivas ainda mais desafiador. A utilização prudente de antifúngicos, com a implementação de medidas de controle de infecções, é essencial para evitar a disseminação da resistência e preservar a eficácia dos medicamentos existentes.

É importante destacar que a pesquisa contínua e o desenvolvimento de novas terapias antifúngicas são necessários para enfrentar os desafios das infecções fúngicas invasivas. Além disso, a conscientização sobre a importância da higiene, medidas de prevenção de infecções e a adoção de práticas adequadas de prescrição de antifúngicos são fundamentais para reduzir a incidência e o impacto dessas infecções.

REFERÊNCIAS

AHMAD, Suhail; ALFOUZAN, Wadha. Candida auris: Epidemiology, diagnosis, pathogenesis, antifungal susceptibility, and infection control measures to combat the spread of infections in healthcare facilities. *Microorganisms*, v. 9, n. 4, p. 807, 2021.

BELIZARIO, Jenyffie A.; LOPES, Leonardo G.; PIRES, Regina H. Fungi in the indoor air of critical hospital areas: a review. *Aerobiologia*, v. 37, n. 3, p. 379-394, 2021.

1122

BERTO, Caroline et al. Bases da resistência antifúngica: uma revisão comentada. *Revista Uningá*, v. 55, n. 3, p. 52-71, 2018.

BHOTLA, Haripriya Kuchi et al. Opportunistic mycoses in COVID-19 patients/survivors: Epidemic inside a pandemic. *Journal of infection and public health*, v. 14, n. 11, p. 1720-1726, 2021.

BIANCHI, Roberta et al. *Micologia Clínica. Anuário Pesquisa e Extensão Unoesc Xanxerê*, v. 2, p. e13725-e13725, 2017.

BONGOMIN, Felix et al. Global and multi-national prevalence of fungal diseases—estimate precision. *Journal of fungi*, v. 3, n. 4, p. 57, 2017.

BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Nota técnica GVIMS/GGTES/ANVISA No 04/2021 Orientações para vigilância, identificação, prevenção e controle de infecções fúngicas invasivas em serviços de saúde no contexto da pandemia da COVID-19 – 14.06.2021. p. 1-39, 2021.

BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Nota Técnica GVIMS/GGTES/ANVISA nº 11/2020: Orientações para identificação, prevenção e controle de infecções por *Candida auris* em serviços de saúde. 2020 dez 21. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/ptbr/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/notas-tecnicas/nota-tecnicagvims_n-11_2020_orientacoes_candida-auris_21-12-2020.pdf/view.

CIUREA, Cristina Nicoleta et al. Candida and candidiasis—opportunism versus pathogenicity: a review of the virulence traits. *Microorganisms*, v. 8, n. 6, p. 857, 2020.

CHOWDHARY, Anuradha; SHARMA, Cheshta; MEIS, Jacques F. Candida auris: a rapidly emerging cause of hospital-acquired multidrug-resistant fungal infections globally. *PLOS pathogens*, v. 13, n. 5, p. e1006290, 2017.

CHU, Sherman et al. Invasive fungal disease and the immunocompromised host including allogeneic hematopoietic cell transplant recipients: Improved understanding and new strategic approach with sargramostim. *Clinical Immunology*, v. 228, p. 108731, 2021.

CLANCY, Cornelius J.; NGUYEN, M. Hong. Diagnosing invasive candidiasis. *Journal of clinical microbiology*, v. 56, n. 5, p. e01909-17, 2018.

COOK, Aislinn et al. Neonatal invasive candidiasis in low-and middle-income countries: Data from the NeoOBS study. *Medical Mycology*, v. 61, n. 3, p. myado10, 2023.

DENNING, David W. Antifungal drug resistance: An update. *European Journal of Hospital Pharmacy*, v. 29, n. 2, p. 109-112, 2022.

DE MELO, Adriana Mary Mestriner Felipe; CORRÊA, Aline Amarilio Gomes. CONTAMINAÇÃO FÚNGICA DE REFRIGERADORES DE AR DE UM HOSPITAL DO INTERIOR DE MATO GROSSO DO SUL. *Visão Acadêmica*, v. 21, n. 2, 2020.

DE ROSE, Domenico Umberto et al. Invasive Candida infections in neonates after major surgery: current evidence and new directions. *Pathogens*, v. 10, n. 3, p. 319, 2021.

1123

DOS SANTOS, Eliete Fernandes; FIGUEIREDO, Erick Frota Gomes. Criptococose: consequência da infecção por *Cryptococcus neoformans* em pacientes com AIDS no Brasil. *Research, Society and Development*, v. 10, n. 15, p. e150101522591-e150101522591, 2021.

FIRACATIVE, Carolina. Invasive fungal disease in humans: are we aware of the real impact?. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 115, 2020.

GONÇALVES, Randys Caldeira et al. Qualidade de páginas brasileiras da internet que disponibilizam informações sobre micoses humanas. *Multi-Science Journal*, v. 2, n. 1, p. 23-32, 2019.

JENKS, Jeffrey D.; NAM, Hannah H.; HOENIGL, Martin. Invasive aspergillosis in critically ill patients: Review of definitions and diagnostic approaches. *Mycoses*, v. 64, n. 9, p. 1002-1014, 2021.

KEAN, Ryan et al. Candida auris: a decade of understanding of an enigmatic pathogenic yeast. *Journal of Fungi*, v. 6, n. 1, p. 30, 2020.

KHOJASTEH, Shaghayegh et al. Five-year surveillance study of clinical and environmental Triazole-Resistant *Aspergillus fumigatus* isolates in Iran. *Mycoses*, v. 66, n. 2, p. 98-105, 2023.

LAI, Chih-Cheng; YU, Weng-Liang. COVID-19 associated with pulmonary aspergillosis: A literature review. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, v. 54, n. 1, p. 46-53, 2021.

LASS-FLÖRL, Cornelia; SAMARDZIC, Eldina; KNOLL, Miriam. Serology anno 2021—fungal infections: from invasive to chronic. *Clinical Microbiology and Infection*, v. 27, n. 9, p. 1230-1241, 2021.

LIU, Min et al. Successful Treatment of Pulmonary Cryptococcosis in a Liver Transplant Recipient Before and After Liver Transplant: Case Report and Literature Review. *Experimental and Clinical Transplantation: Official Journal of the Middle East Society for Organ Transplantation*, v. 19, n. 3, p. 264-268, 2021.

LOCKHART, Shawn R. et al. Simultaneous emergence of multidrug-resistant *Candida auris* on 3 continents confirmed by whole-genome sequencing and epidemiological analyses. *Clinical Infectious Diseases*, v. 64, n. 2, p. 134-140, 2017.

LÓPEZ MORA, Eduardo et al. Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la infección por *Cryptococcus* spp. *Revista chilena de infectología*, v. 39, n. 6, p. 725-730, 2022.

MESSINA, Fernando A. et al. Infecções fúngicas em pacientes com COVID-19. *Atualizações em sida e infectologia*, 2021.

MINISTÉRIO DA SAÚDE, Brazil; MINISTÉRIO DA SAÚDE. Datasus. Informações de Saúde (TABNET): Mortalidade – desde 1996 pela CID-10, Brasil, 2020.

MORAES, Aurea Maria Lage de Rodrigo de, et al. Conceitos e métodos para a formação de profissionais em laboratórios de saúde. Vol. 4. 2016. Disponível em: <http://www.epsjv.fiocruz.br/sites/default/files/cap4.pdf>. Acesso em: 26 mar 2023.

1124

NNADI, Nnaemeka Emmanuel; CARTER, Dee A. Climate change and the emergence of fungal pathogens. *PLoS Pathogens*, v. 17, n. 4, p. e1009503, 2021.

OLIVEIRA, Juliano et al. Fungos, diversidade e prospecção no Brasil: Um recurso pouco explorado? *Metodologias e Aprendizado*, v. 4, p. 149-163, 2021.

PFALLER, Michael A. Antifungal drug resistance: mechanisms, epidemiology, and consequences for treatment. *The American journal of medicine*, v. 125, n. 1, p. S3-S13, 2012.

PINTO, Késsia Gomes et al. *Candida auris*: uma revisão de literatura. *Revista Scientia Vitae*, v. 13, n. 36, p. 32-39, 2023.

Resolução - RE n. 9, de 16 de janeiro de 2003, que Determina a publicação de Orientação Técnica elaborada por Grupo Técnico Assessor, sobre Padrões Referenciais de Qualidade do Ar Interior, em ambientes climatizados artificialmente de uso público e coletivo, em anexo

RODRIGUES, Lorrane Caroline Braga et al. Acute invasive fungal rhinosinusitis in pediatric patients with oncohematological diseases. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*, v. 44, p. 32-39, 2022.

ROLAND, Rosymar de Jesus Soares et al. DESVENDANDO O REINO FUNGI. ANAIS DO SEMEX, n. 10, 2017.

ROSA, Francesco Giuseppe et al. Invasive candidiasis in patients with solid tumors treated with anidulafungin: a post hoc analysis of efficacy and safety of six pooled studies. *Clinical Drug Investigation*, v. 41, n. 6, p. 539-548, 2021.

SANGUINETTI, Maurizio et al. Diagnosis and treatment of invasive fungal infections: looking ahead. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 74, n. Supplement_2, p. ii27-ii37, 2019

SARIGÜZEL, Fatma Mutlu et al. Molecular epidemiology and antifungal susceptibilities of *Aspergillus* species isolated from patients with invasive aspergillosis. *Revista da Associação Médica Brasileira*, v. 69, p. 44-50, 2023.

SHARMA, Cheshta; KADOSH, David. Perspective on the origin, resistance, and spread of the emerging human fungal pathogen *Candida auris*. *Plos Pathogens*, v. 19, n. 3, p. e1011190, 2023.

SVEDESE, Virgínia Michelle et al. COVID-19 e doenças fúngicas invasivas: levantamento bibliográfico e patentário. *Saúde e meio ambiente: revista interdisciplinar*, v. 11, p. 25-42, 2022.

TOMAZ, Diana. Será fungo?. *Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar*, v. 27, n. 1, p. 96-108, 2011.

VALENTE, Andressa; LOPES, Thalita; REIS, Marcela. Comparação da sensibilidade e especificidade entre dois métodos de identificação de *Candida albicans*. *ENCICLOPEDIA BIOSFERA*, v. 18, n. 35, 2021.

VALENZUELA, Pablo; LEGARRAGA, Paulette; RABAGLIATI, Ricardo. Epidemiología de la enfermedad fúngica invasora por hongos filamentosos en el período 2005 a 2015, en un hospital universitario en Santiago, Chile. *Revista chilena de infectología*, v. 36, n. 6, p. 732-741, 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION et al. WHO fungal priority pathogens list to guide research, development and public health action. In: WHO fungal priority pathogens list to guide research, development and public health action. 2022.

WU, Xiaoxu et al. Impact of climate change on human infectious diseases: Empirical evidence and human adaptation. *Environment international*, v. 86, p. 14-23, 2016.

ZAITZ, Clarisse et al. Compêndio de micologia médica. In: *Compendio de Micologia Médica*. 1998. p. 434-434

ZHAO, Youbao et al. *Cryptococcus neoformans*, a global threat to human health. *Infectious Diseases of Poverty*, v. 12, n. 1, p. 20, 2023.