

COVID-19 Associada à Aspergilose Pulmonar (CAPA): uma revisão sistemática

COVID-19 Associated Pulmonary Aspergillosis (CAPA): A systematic review

Eduardo Marques de Araujo¹

Reginaldo Gonçalves de Lima-Neto²

Resumo

Os esforços envidados para o controle e extinção da pandemia do novo Coronavírus-2019 (COVID-19) não estão obtendo êxito, e já atingiram critérios epidemiológicos alarmantes, tendo infectado mais de dez milhões de pessoas no Brasil e mais de 100 milhões no mundo. A infecção por este vírus pode causar a síndrome respiratória aguda grave, com danos diretos ao epitélio das vias aéreas, permitindo a instalação de patógenos secundários de origem bacteriana e fúngica, como exemplo os fungos do gênero *Aspergillus*, que podem causar complicações nas manifestações clínicas e aumentar a taxa de mortalidade. Porém, mesmo com a alta probabilidade de infecção por estes fungos, verifica-se que são poucos os estudos direcionados a este assunto, como também, em alguns países, não há critério para identificar os fungos patógenos em geral, sendo possível que o verdadeiro número de coinfeções e a necessidade de internação em UTI seja maior. Portanto, neste artigo, revisamos estudos anteriores sobre a CAPA em bancos de dados eletrônicos e discutimos a necessidade do diagnóstico da aspergilose invasiva para aumento da sobrevida dos pacientes envolvidos. Neste trabalho recomendamos o diagnóstico correto e precoce das infecções fúngicas invasivas em pacientes com COVID-19, e que novos estudos sobre o tema sejam realizados para padronizar um diagnóstico eficaz e comprovado.

Palavras-chave

Aspergilose Pulmonar Invasiva; Coronavírus; Erros de Diagnóstico

INTRODUÇÃO

O surto de COVID-19, que até o momento se mantém fora de controle no mundo, teve grande impacto e provocou grandes mudanças na sociedade mundial, nos sistemas de saúde e, principalmente, em hospitais e laboratórios de microbiologia clínica nos últimos meses. É possível afirmar que este vírus mudou o mundo. Apesar dos aprofundados estudos focando em seu controle, uma das alternativas para pacientes críticos é a utilização de corticosteroides, que comumente podem acarretar lesões epiteliais nos pulmões, o que torna propício o desenvolvimento de coinfeções fúngicas, que nos pulmões tem como principal agente etiológico os *Aspergillus*, sendo assim possível a instalação da COVID-19 associada a aspergilose pulmonar (CAPA).^(1,2) Esta patologia, uma infecção pulmonar ou

traqueobrônquica de grande impacto e baixa resolatividade, é relatada em vários países,⁽³⁻¹²⁾ e no entanto, mesmo com a devida importância na sobrevida dos pacientes, o verdadeiro número de coinfeção ainda pode não ser fiel ao que tem sido relatado,^(1,3,14) visto que todos os exames micológicos raramente são realizados na grande maioria dos centros médicos-hospitalares no mundo,⁽¹⁵⁾ resultando em uma falta indevida de informações, dificultando o diagnóstico e o tratamento para esse tipo de enfermidade.

Os poucos estudos sobre a CAPA em andamento trazem números alarmantes, a exemplo do estudo realizado na França, onde foram descritos nove pacientes com COVID-19 e aspergilose pulmonar invasiva (33% dos 27 internados na UTI com COVID-19),⁽³⁾ e na Alemanha, onde os prontuários foram revisados,⁽⁴⁾ demonstrando a necessidade de estudos mais extensos relatando a ocorrência dessa coinfeção em

¹ Mestre, Universidade Federal de Pernambuco. Recife, PE, Brasil.

² Doutor, Universidade Federal de Pernambuco. Recife, PE, Brasil.

Recebido em 10/03/2021

Aprovado em 29/04/2021

DOI: 10.21877/2448-3877.202102115

todo o mundo. Portanto, neste artigo, revisamos estudos sobre aspergilose invasiva em infecções causadas pelo COVID-19 e a necessidade e eficiência do diagnóstico atualmente usado para aumentar a taxa de sobrevivência de indivíduos afetados.

MATERIAIS E MÉTODOS

Protocolo de revisão sistemática

O presente estudo seguiu a recomendação das diretrizes e dos procedimentos do PRISMA (Itens Principais para Relatórios de Revisões Sistemáticas e Meta-análises), para a preparação de revisões sistemáticas, definidas como um estudo organizado, do maior número de resultados de pesquisas sobre um tema, tentando explicar as diferenças encontradas ao longo do mesmo. Nenhum protocolo foi utilizado para avaliar a qualidade das publicações incluídas no estudo.

Estratégia de pesquisa e critérios de elegibilidade

Na primeira fase do estudo, foi realizada uma busca em bases de dados eletrônicos, incluindo Pubmed, Google Scholar e Web of Science, que foram pesquisadas com as seguintes palavras-chave: COVID-19, SARS-CoV-2, influenza, aspergilose invasiva e infecções invasivas fúngicas. Por se tratar de um evento recente, o intervalo de tempo estabelecido terminou em 2021 e não tem data de início.

Para a segunda fase, os artigos foram selecionados segundo os seguintes critérios: ser artigo original, ter sido publicado em inglês, português ou espanhol, e relatar, descrever ou revisar aspergilose invasiva como coinfeção em pacientes com o novo vírus corona.

DISCUSSÃO

Os fungos do gênero *Aspergillus* são patógenos oportunistas que podem causar colonização em cavidades preexistentes, infecção propriamente dita, processos alérgicos e intoxicações, sendo o trato respiratório a principal porta de entrada para esse microrganismo e local de infecção.⁽¹⁵⁾ Essa patologia está associada a altas taxas de mortalidade e é uma complicação proeminente em pacientes com imunossupressão profunda, como aqueles submetidos a transplante hematopoiético, bem como aqueles com lesão pulmonar estrutural que recebem corticosteroides para sua condição de base, e pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica.^(16,17)

Ainda não se sabe se o SARS-CoV-2 predispõe o hospedeiro à aspergilose invasiva como um fator independente do hospedeiro, e a verdadeira incidência, resultados e mecanismos fisiopatológicos da doença invasiva não foram elucidados neste cenário,⁽¹⁸⁾ entretanto, sabemos que

o uso de corticosteroides e o dano epitelial a esse órgão causado por essa infecção são os principais fatores de risco para o desenvolvimento de coinfeções bacterianas ou fúngicas. Além disso, os efeitos colaterais das vias de reconhecimento do hospedeiro necessárias para a ativação da imunidade antiviral podem, paradoxalmente, contribuir para um ambiente inflamatório altamente permissivo que favorece a patogênese.⁽¹⁴⁾

Por se tratar de um vírus novo, muitos profissionais consideram como base os números de infecções anteriores, como influenza, e estipulam que a CAPA pode ser um fator de risco independente para aspergilose invasiva, com uma incidência de 19%, em comparação com 5% em pacientes de UTI com pneumonia,⁽¹⁹⁾ evidenciando que a coinfeção é possível, e que a COVID-19, em sua forma grave, promove o desenvolvimento de aspergilose, porém a negligência e falta de notificações tornam esta doença subnotificada, onde o número total de casos pode ser superior ao relatado.^(1,3,14)

Um diagnóstico ideal global está sendo ativamente investigado em um estudo exploratório multinacional em andamento em conjunto com a Confederação Europeia de Micologia Médica (ECMM). Esta entidade define de modo geral que a CAPA é uma infecção pulmonar ou traqueobrônquica que pode ser comprovada por detecção histopatológica ou microscópica direta, ou ambas, de elementos fúngicos que são morfológicamente consistentes com fungos do gênero *Aspergillus*.⁽²⁴⁾ Já Gangneux et al.,⁽¹³⁾ que enfatiza o diagnóstico em pacientes críticos internados em UTI, recomenda a triagem e diagnóstico precoce com métodos não culturais, portanto o teste de galactomanana por líquido bronco-alveolar é uma importante ferramenta, porque altas indicações dessa proteína foram observadas nesses indivíduos, viabilizando esse diagnóstico para esse tipo de caso.⁽⁴⁾ Portanto, o uso de galactomanana no lavado bronco-alveolar é uma possível forma de estabelecer o diagnóstico precoce da CAPA em pacientes críticos de risco, sendo a alternativa mais promissora para o diagnóstico.^(21,22,23) Em resumo, os métodos mais comuns citados até o momento incluem a tentativa de detectar o fungo em meios de cultura de líquido bronco-alveolar e aspirado traqueal, além da utilização de testes sorológicos de biomarcadores, como galactomanana convencional, aspirado traqueal e amostras de soro. Outros testes de diagnóstico que podem ser úteis também incluem PCR de *Aspergillus*, soro 1,3-BD-glucano, ensaio de fluxo lateral de *Aspergillus* para detecção de galactomanano e o teste usando o dispositivo de fluxo lateral específico para *Aspergillus*.⁽¹⁴⁾

Em conclusão, além de todas as dificuldades são somadas a essas evidências diversas problematizações nesses diagnósticos. Nesses diversos métodos existe a formação de aerossóis que apresentam riscos para pacientes e profissionais de saúde,⁽²⁰⁾ além de que a sensibilidade e o desempenho dos testes de galactomanana, PCR de

Aspergillus e teste de 1,3-BD-glucano podem ser variáveis em casos com pacientes não imunocomprometidos e em relatórios iniciais, como também os sinais radiológicos e clínicos em pacientes não neutropênicos podem ser inespecíficos, tornando o diagnóstico em diversos casos inconclusivo. Somando-se a esses fatores, em diversos países, como exemplo o Brasil, não é bem aplicada e difundida a utilização de métodos de detecção preliminar de fungos na rotina hospitalar.^(3,4,18) Ressalte-se que a validade dos dados dessas escassas pesquisas com ênfase no diagnóstico da CAPA precisa ser confirmada em outros estudos, para que os profissionais de saúde disponham dessa ferramenta útil para decidir em que circunstâncias a terapia antifúngica deve ser iniciada precocemente. Lembrando que, para o sucesso completo do tratamento para essa patologia, ainda é necessária experiência com o uso empírico ou direcionado de antifúngicos no cenário COVID-19, principalmente em relação à eficácia, duração do tratamento e possíveis reações adversas a medicamentos no cenário de hepatotoxicidade.⁽⁵⁾

CONCLUSÕES

Com o conjunto de artigos levantados na revisão sistemática, foi possível avaliar que estudos são necessários para comprovar a eficácia dos testes para o diagnóstico da CAPA, visto que esta coinfeção desempenha um papel crítico na dissecação de eventos mecanísticos que resultam em aumento da susceptibilidade ao *Aspergillus*, tendo em vista que esta infecção está apenas começando a ser desvendada. Embora o foco principal dos médicos seja o controle da infecção bacteriana em COVID-19, ignorar as infecções fúngicas potencialmente fatais pode aumentar a taxa de mortalidade.

Não menos importante, há a necessidade de políticas internacionais de saúde coordenadas, que devem ser adotadas para garantir uma melhor visão global da pandemia e suas complicações patológicas, buscando homogeneidade na atenção à saúde, para que os reais impactos sejam mais facilmente percebidos e resolvidos com dados concretos e riqueza de informações. Com a gama de propostas aqui discutidas, a aplicabilidade dos testes antifúngicos em pacientes críticos internados em UTI é imprescindível, a fim de diminuir a mortalidade geral no contexto pandêmico vivenciado pela COVID-19.

Abstract

The new corona virus 2019 (COVID-19) is becoming unstoppable, and has already reached alarming epidemiological criteria, having infected more than 10,000,000 in Brazil and more than 100,000,000 worldwide. Infection with this virus can cause severe acute respiratory syndrome, which causes direct damage to the airway epithelium, allowing the invasion of secondary pathogens of bacterial and fungal origin, such as fungi of the genus Aspergillus, which can cause complications in clinical manifestations. and increase the mortality rate, however, even with the high probability of infection by these fungi, it appears

that there are few studies directed to this subject, and also, in some countries there is no criterion to identify pathogenic fungi in general, it is possible that the true number of co-infections and the need for ICU admission is greater. Therefore, in this article, we reviewed previous studies on CAPA in electronic databases, and discussed the need for the diagnosis of invasive aspergillosis to increase the survival of the patients involved. Therefore, in this work, we recommend the correct and early diagnosis of invasive fungal infections in patients with COVID-19, and that further studies on the subject be carried out to standardize an effective and proven diagnosis.

Keywords

Invasive Pulmonary Aspergillosis; Coronavirus Infections; Diagnostic Errors

REFERÊNCIAS

1. Clancy CJ, & Nguyen MH. (2020). COVID-19, superinfections and antimicrobial development: What can we expect?. *Clinical Infectious Diseases*.
2. Zhang G, Hu C, Luo L, Fang F, Chen Y, Li J, Peng Z, & Pan H. (2020). Clinical features and short-term outcomes of 221 patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Journal of Clinical Virology*, 104364.
3. Alanio A, Dellièrè S, Fodil S, Bretagne S & Mégarbane B. (2020). Prevalence of putative invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients with COVID-19. *The Lancet Respiratory Medicine*.
4. Koehler P, Cornely O, Böttiger, B, Dusse F, Eichenauer A, Fuchs, Hallek M, Jung N, Klein F, Persigehl T, Rybniker J, Kochanek M, Böll B, & Shimabukuro-Vornhagen A. (2020). COVID-19 associated pulmonary aspergillosis. *Mycoses*.
5. Sharma A, Hofmeyr A, Bansal A, Thakkar D, Lam L, Harrington Z, & Bhonegiri D. (2020). COVID-19 associated pulmonary aspergillosis (CAPA): An Australian case report. *Medical Mycology Case Reports*.
6. Lescure FX, Bouadma L, Nguyen D, Parisey M, Wicky PH, Behillil S, Gaymard A, Bouscambert-Duchamp M, Donati F, Le Hingrat Q, Enouf V, Houhou-Fidouh N, Valette M, Mailles A, Lucet JC, Mentre F, Duval X, Descamps D, Malvy D, Timsit JF, Lina B, van-der-Werf S, & Yazdanpanah Y. (2020). Clinical and virological data of the first cases of COVID-19 in Europe: a case series. *The Lancet Infectious Diseases*.
7. Blaize M, Mayaux J, Nabet C, Lampros A, Marcelin AG, Thellier M, Piarroux R, Demoule A, & Fekkar A. (2020). Fatal invasive aspergillosis and coronavirus disease in an immunocompetent patient. *Emerging infectious diseases*, 26(7), 1636.
8. Lescure FX, Bouadma L, Nguyen D, Parisey M, Wicky PH, Behillil S, Gaymard A, Bouscambert-Duchamp M, Donati F, Le Hingrat Q, Enouf V, Houhou-Fidouh N, Valette M, Mailles A, Lucet JC, Mentre F, Duval X, Descamps D, Malvy D, Timsit JF, Lina B, van-der-Werf S, & Yazdanpanah Y. (2020). Clinical and virological data of the first cases of COVID-19 in Europe: a case series. *The Lancet Infectious Diseases*.
9. Antinori S, Rech R, Galimberti L, Castelli A, Angeli E, Fossali T, Bernasconi D, Covizzi A, Bonazzetti C, Torre A, Carsana L, Tonello C, Zerbi P, & Nebuloni M. (2020). Invasive pulmonary aspergillosis complicating SARS-CoV-2 pneumonia: A diagnostic challenge. *Travel Medicine and Infectious Disease*.
10. Prattes J, Valentin T, Hoening M, Talakic E, Reisinger AC, & Eller P. (2020). Invasive pulmonary aspergillosis complicating COVID-19 in the ICU-A case report. *Medical Mycology Case Reports*.
11. Rutsaert L, Steinfot N, Van Hunsel T, Bomans P, Naesens R, Mertes H, Dits H, & Van Regenmortel N. (2020). COVID-19-associated invasive pulmonary aspergillosis. *Annals of Intensive Care*, 10(1), 1-4.
12. van Arkel AL, Rijpstra TA, Belderbos HN, van Wijngaarden P, Verweij PE, & Bentvelsen RG. (2020). COVID-19 Associated pulmonary aspergillosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, (ja).

13. Gangneux JP, Bournoux ME, Dannaoui E, Cornet M, & Ralph ZJ. (2020). Doenças fúngicas invasivas durante o COVID-19: Devemos estar preparados. *Journal De Mycologie Medicale*.
14. Arastehfar A, Carvalho A, van de Veerdonk FL, Jenks JD, Koehler P, Krause R, Cornely OA, S Perlin D, Lass-Flörl C, & Hoenigl M. (2020). COVID-19 Associated Pulmonary Aspergillosis (CAPA)—From Immunology to Treatment. *Journal of Fungi*, 6(2), 91.
15. Sidrim JJC, & Rocha MFG. (2004). *Micologia médica à luz de autores contemporâneos*. Guanabara Koogan.
16. Kosmidis C, & Denning DW (2015). The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Thorax*, 70(3), 270-277.
17. Wang H, Ding Y, Li X, Yang L, Zhang W, & Kang W. (2003). Fatal aspergillosis in a patient with SARS who was treated with corticosteroids. *New England Journal of Medicine*, 349(5), 507-508.
18. Verweij PE, Gangneux JP, Bassetti M, Brüggemann RJM, Cornely OA, Koehler P, Lass-Flörl C, van de Veerdonk FL, Chakrabarti A, & Hoenigl M. (2020). Diagnosing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis. *The Lancet Microbe*, 1(2), e53-e55.
19. Schauwvlieghe AFAD, Rijnders BJA, Philips N, Verwijs R, Vanderbeke L, Van Tienen C, Lagrou K, Verweij PE, Van de Veerdonk FL, Gommers D, Spronk P, Bergmans DCJJ, Hoedemaekers A, Andrinopoulou ER, van den Berg CHSB, Juffermans NP, Hodiament CJ, Vonk AG, Depuydt P, Boelens J, & Wauters J. (2018). Invasive aspergillosis in patients admitted to the intensive care unit with severe influenza: a retrospective cohort study. *The Lancet Respiratory Medicine*, 6(10), 782-792.
20. Wahidi MM, Lamb C, Murgu S, Musani A, Shojaee S, Sachdeva A, Maldonado F, Mahmood K, Kinsey M, Sethi S, Mahajan A, Majid A, Keyes C, Alraiyes AH, Sung A, Hsia D, & Eapen G. (2020). American Association for Bronchology and Interventional Pulmonology (AABIP) statement on the use of bronchoscopy and respiratory specimen collection in patients with suspected or confirmed COVID-19 infection. *J Bronchology Interv Pulmonol*.
21. Meersseman W, Lagrou K, Maertens J, Wilmer A, Hermans G, Vanderschueren S, Spriet I, Verbeken E, & Van Wijngaerden E. (2008). Galactomannan in bronchoalveolar lavage fluid: a tool for diagnosing aspergillosis in intensive care unit patients. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 177(1), 27-34.
22. Lahmer T, Rasch S, Spinner C, Geisler F, Schmid RM, & Huber W. (2020). Invasive pulmonary aspergillosis in severe coronavirus disease 2019 pneumonia. *Clinical Microbiology and Infection*.
23. Segrelles-Calvo G, Araújo GRS, Llopis-Pastor E, Carrillo J, Hernández-Hernández M, Rey L, Rodríguez Melean N, Escibano I, Antón E, Zamarro C, García-Salmones M, & Frases S. (2020). Prevalence of opportunistic invasive aspergillosis in COVID-19 patients with severe pneumonia. *Mycoses*.
24. Koehler P, Bassetti M, Chakrabarti A, Chen SCA, Colombo AL, Hoenigl M, Klimko N, Lass-Flörl C, Oladele RO, Vinh DC, Zhu LP, Böll B, Brüggemann R, Gangneux JP, Perfect JR, Patterson TF, Persigehl T, Meis JF, Ostrosky-Zeichner L, White PL, Verweij PE, & Cornely OA (2020). Defining and managing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: the 2020 ECMM/ISHAM consensus criteria for research and clinical guidance. *The Lancet Infectious Diseases*.

Correspondência

Eduardo Marques de Araujo
Universidade Federal de Pernambuco
Av. Prof. Moraes Rego, 1235 - Cidade Universitária,
Recife - PE - CEP: 50670-901