

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE E
DESENVOLVIMENTO NA REGIÃO CENTRO OESTE**

ALINE BERGMAN DE SOUZA HERCULANO

**PREVALÊNCIA DE INFECÇÕES FÚNGICAS EM PACIENTES COM
COVID 19 EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA DE UM
HOSPITAL DE ENSINO: UM ESTUDO COMPARATIVO PRÉ
PANDÊMICO *VERSUS* TRANSPANDÊMICO**

CAMPO GRANDE

2023

ALINE BERGMAN DE SOUZA HERCULANO

PREVALÊNCIA DE INFECÇÕES FÚNGICAS EM PACIENTES COM COVID 19 EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA DE UM HOSPITAL DE ENSINO: UM ESTUDO COMPARATIVO PRÉ PANDÊMICO *VERSUS* TRANSPANDÊMICO

Dissertação apresentada ao Programa de PósGraduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste.

Linha de pesquisa: Doenças emergentes, reemergentes e negligenciadas na Região Centro-Oeste: aspectos sócio-culturais, ecoambientais, epidemiológicos e clínicos.

Orientadora: Professora Doutora Rita de Cassia Avellaneda Guimarães

Co-orientadora: Professora Doutora Marilene Rodrigues Chang

CAMPO GRANDE

2023

ALINE BERGMAN DE SOUZA HERCULANO

PREVALÊNCIA DE INFECÇÕES FÚNGICAS EM PACIENTES COM COVID 19 EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA DE UM HOSPITAL DE ENSINO: UM ESTUDO COMPARATIVO PRÉ PANDÊMICO *VERSUS* TRANSPANDÊMICO

Dissertação apresentada ao Programa de PósGraduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste.

Linha de pesquisa: Doenças emergentes, reemergentes e negligenciadas na Região Centro-Oeste: aspectos sócio-culturais, ecoambientais, epidemiológicos e clínicos.

Orientadora: Professora Doutora Rita de Cassia Avellaneda Guimarães

Co-orientadora: Professora Doutora Marilene Rodrigues Chang

Banca examinadora:

Nota/Conceito

Profa. Dra Rita de Cássia Avellaneda Guimarães	
Profa. Dra Danielle Bogo	
Profa Dra Luciana Miyagusku	
Profa. Dra Lidiani Figueiredo Santana	

AVALIAÇÃO FINAL: () Aprovada

() Reprovada

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho e minha formação a todos que acreditaram em mim, que estiveram presentes nos momentos de alegria e nos momentos difíceis e de incertezas, principalmente meus pais que estiveram ao meu lado nessa longa jornada, que acreditaram, que me apoiaram nessa jornada e que sempre se orgulharam, me impedindo de desistir quando o desânimo aparecia.

Dedico à minha avó, mãe e guerreira, que mesmo em espírito, me influencia em cada escolha.

Dedico a todos os meus mestres, queridos professores que repassaram com grande dedicação seu conhecimento de profissão, de vida, de humanidade e de respeito ao próximo, sem vocês eu não seria o ser humano que sou hoje.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus primeiramente por iluminar meu caminho e sempre me abençoar nas escolhas que fiz.

Aos meus pais Liberata Alves de Souza e Jota Bergman de Souza Herculano, que mesmo diante de dificuldades, nunca deixaram de me amparar, de me dar amor, educação, saúde e por sempre serem pais tão orgulhosos mesmo quando cometo erros.

À minha avó Elzira Souza Herculano, que me acompanhou em corpo desde os meus primeiros passos e que hoje me acompanha em espírito, e que mesmo sem intenção me apontou o caminho de minhas especializações que tanto amo. À Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, por ser minha segunda casa nesses 14 anos, por me acolher e oferecer o melhor, tanto em infraestrutura quanto em conhecimento científico, para que eu possa oferecer o melhor a aqueles que necessitam do meu cuidado.

Ao Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian HUMAP/UFMS/EBSERH por me acolher e fazer parte, mais uma vez, do meu aprimoramento profissional, onde tive a oportunidade de aprender imensamente.

À Prof Dra Marilene Rodrigues Chang, por compartilhar comigo seu vasto conhecimento, sempre com muita paciência e com muito carinho, obrigada por disponibilizar o tempo com seus familiares para nos ajudar.

Aos meus amigos, por estarem sempre presentes nos bons e maus momentos, com palavras de conforto e otimismo para seguir em frente.

À Maína de Oliveira Nunes por compartilhar seu conhecimento e, com paciência, disponibilizar seu espaço físico e tempo, para realização da coleta de dados dessa pesquisa.

“Se você se render ao ar, poderá voar”.

Toni Morrison

Universidade de Howard 1953

RESUMO

A severidade dos sintomas em indivíduos com COVID 19 e seu complexo tratamento, incluindo o uso de drogas imunossupressoras, podem ter favorecido o aumento no número de infecções oportunistas, mundialmente, dentre essas, as infecções fúngicas. A presente pesquisa compara e descreve o aumento de infecções fúngicas em indivíduos internados, os agentes etiológicos e os sítios de isolamento, em unidade de terapia intensiva de um hospital de ensino de Campo Grande MS, nos anos de 2019 a 2021, os agentes etiológicos e os sítios de isolamento. Nos casos de disseminação do fungo na corrente sanguínea (hemocultura) buscou-se identificar a frequência de óbitos. Foram coletados resultados de exames de cultura para fungo, de pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva - UTI de adultos nos anos de 2019, período pré-pandemia da COVID 19 e, de pacientes internados na UTI nos anos de 2020 e 2021. Dentre os dados coletados estão: número de culturas realizadas, culturas positivas, sítio de isolamento, fungo identificado, faixa etária e evolução dos pacientes com infecção de corrente sanguínea (fungemia). Nossos resultados documentam que houve aumento no número de colonização por espécie de *Candida* em amostras respiratórias, urinárias e em corrente sanguínea. Os agentes mais isolados nos três sítios analisados foram *Candida albicans*, *Candida tropicalis* e *Candida glabrata* e *Candida* do complexo *parapsilosis*. Dos pacientes que apresentaram hemocultura positiva para fungo, 15 foram a óbito, sendo que desses 11 pacientes foram diagnosticados com a COVID 19.

Descritores: Coinfecção; Sepses; COVID 19; Candidemia

ABSTRACT

The severity of symptoms in individuals with COVID 19 and its complex treatment, including the use of immunosuppressive drugs, may have favored the increase in the number of opportunistic infections, worldwide, including fungal infections. This research compares and describes the increase in fungal infections in hospitalized individuals, the etiological agents and isolation sites, in the intensive care unit of a teaching hospital in Campo Grande MS, in the years 2019 to 2021, the etiological agents and isolation sites. In cases of dissemination of the fungus in the bloodstream (blood culture), we sought to identify the frequency of deaths. Results of fungal culture tests were collected from patients admitted to the Intensive Care Unit - Adult ICU in 2019, pre-COVID 19 pandemic period, and from patients admitted to the ICU in 2020 and 2021. Among the Data collected are: number of cultures performed, positive cultures, isolation site, fungus identified, age group and evolution of patients with bloodstream infection (fungemia). Our results document that there was an increase in the number of colonization by *Candida* species in respiratory, urinary and bloodstream samples. The most isolated agents in the three sites analyzed were *Candida albicans*, *Candida tropicalis* and *Candida glabrata* and *Candida* from the parapsilosis complex. Of the patients who had a positive blood culture for fungus, 15 died, of which 11 patients were diagnosed with COVID 19.

Descriptors: Coinfection; Sepsis; COVID-19; Candidemia

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Sítio de isolamento de culturas fúngicas, por ano de coleta em UTI. Campo Grande - MS. 2019-2021.	30
Tabela 2	Fungos isolados em culturas de urina e aspirado traqueal em UTI por ano de isolamento. Campo Grande – MS. 2019-2021.	32
Tabela 3	Faixa etária dos pacientes com isolados fúngicos em culturas de urina e aspirado traqueal em UTI, por ano de isolamento. Campo Grande - MS. 2019-2021.	35
Tabela 4	Classificação dos isolados fúngicos em cultura de urina e aspirado traqueal em UTI, por ano de isolamento. Campo Grande - MS. 2019-2021.	35
Tabela 5	<i>Aspergillus</i> em cultura de urina e aspirado traqueal em UTI, por ano de isolamento. Campo Grande - MS. 2019-2021.	36
Tabela 6	Caracterização clínica dos pacientes internados em UTI com diagnóstico de fungemia. Campo Grande - MS. 2019-2021.	37
Tabela 7	Tempo de diagnóstico, permanência e evolução de pacientes internados em UTI. Campo Grande - MS. 2019-2021.	38

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

UTI	Unidade de terapia intensiva
COVID 19	Coronavírus 2019
RT-PCR	Reverse-transcriptase polymerase chain reaction
RT-PCR	Reverse-transcriptase polymerase chain reaction
UFC	Unidades formadoras de colônias
SARS	Síndrome respiratória aguda grave - <i>Severe acute respiratory Syndrome</i>
MERS	Síndrome respiratória do oriente médio - <i>Middle east respiratory Syndrome</i>
ITU	Infecções do trato urinário
ICS	Infecção de corrente sanguínea
WHO	WORLD HEALTH ORGANIZATION
OMS	Organização Mundial da Saúde

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
2	REVISÃO DE LITERATURA	15
3	OBJETIVOS	25
4	METODOLOGIA	26
4.1	Tipo, local e período da pesquisa	26
4.2	Amostra e critérios de inclusão	26
4.3	Procedimentos de coleta	27
4.4	Organização e análise de dados	28
4.5	Aspectos éticos	28
5	RESULTADOS	30
6	DISCUSSÃO	40
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS	47
8	REFERÊNCIAS	49
	APÊNDICE A - FORMULÁRIO DE CULTURAS FÚNGICAS	63
	APÊNDICE B - DADOS DE PRONTUÁRIO	64
	ANEXO - A Autorização do Comitê de Ética em Pesquisa.....	67
	ANEXO - B Carta de anuência da Gerência de ensino e pesquisa do Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian HUMAP/UFMS/EBSERH.....	76

1 INTRODUÇÃO

Após a identificação dos primeiros casos de COVID 19 causada pelo SARS-CoV-2, no final de 2019 a doença rapidamente se espalhou pelo mundo infectando milhões de pessoas, com aumento expressivo das taxas de mortalidade por infecções respiratórias (UMAKANTHAN, *et al.*, 2020). Dentre os mais acometidos se encontravam os idosos e/ou com comorbidades prévias e que apresentavam sistema imunológico deficiente (OCHANI, *et al.*, 2021).

De acordo com o governo brasileiro, em Outubro de 2022 foram confirmados 34.731.53.9 casos de COVID 19 com 686. 963 óbitos. No estado de Mato Grosso do Sul - MS, a confirmação de casos na mesma data foi de 581.493, enquanto que desses casos, 10.838 pessoas vieram a óbito (Painel de casos de doença pelo coronavírus 2019 (COVID-19) no Brasil pelo Ministério da Saúde CORONAVIRUS, BRASIL. <https://covid.saude.gov.br/>. Acesso em 28 de Outubro de 2022).

Indivíduos com a forma grave da COVID 19, internados em unidades de terapia intensiva, em tratamento com antimicrobianos e corticosteróides implicam em muitos fatores de risco para co-infecções bacterianas e infecções fúngicas (BENELLI *et al.*, 2022; BRIONES-CLAUDETT *et al.*, 2022; LANSBURY, *et al.*, 2020; SONG, *et al.*, 2020).

Relatos esporádicos de infecção simultânea por COVID 19 e infecção fúngica têm sido descritos (ALI *et al.*, 2021; BRIONES-CLAUDETT *et al.*, 2022; SONG, *et al.*, 2020). Entretanto, pouco se sabe sobre o número de casos de co-infecção ao longo desses três anos (2019 a 2021) no Brasil (BENELLI *et al.*, 2022; MARTINS *et al.*, 2021; NOBREGA DE ALMEIDA JR, *et al.*, 2021; SILVA, *et al.*, 2020). De modo a ampliar o conhecimento sobre o tema, este estudo descreve o aumento de infecções fúngicas em indivíduos com COVID 19 internados em unidades de terapia intensiva de um hospital de ensino de Campo Grande MS.

2 REVISÃO DE LITERATURA

Coronavírus

Os coronavírus são conhecidos desde o final da década de 1930 como vírus transmissores da gastroenterite suína, bovina, vírus da peritonite infecciosa felina e vírus de bronquite infecciosa (SAIF, 2004).

Estudos associaram a evolução dos coronavírus como a urbanização acelerada e a extensa criação de aves que permitiu uma recombinação genômica nesses vírus (JONES, *et al.*, 2013).

Classificados como um vírus de RNA, os coronavírus, assim com o vírus da influenza e o HIV, são conhecidos por uma alta taxa de mutação devidos aos mecanismos de replicação os quais permitem a adaptabilidade e evolução do vírus frente ao hospedeiro (SHARMA, *et al.*, 2021)

SARS-CoV

Durante os anos de 2002 e 2003, na província de Guangdong, na China, foi observado uma forma incomum de pneumoniae, de elevada letalidade que posteriormente foi nomeada como *severe acute respiratory syndrome* (SARS) - síndrome respiratória aguda grave (PARK, *et al.*, 2020).

A doença espalhou-se por Hong Kong, atingindo uma ampla localidade muito devido às viagens aéreas, que ocasionaram a disseminação e conseqüentemente surtos em países como Vietnã, Cingapura, Canadá e demais localidades. Ao todo foram registrados 8.422 casos da doença e 916 casos de óbito, nos 29 países e 6 continentes acometidos pela síndrome (PARK, *et al.*, 2020 ; GE, *et al.*, 2015).

O SARS-CoV precisa de um animal como hospedeiro intermediário. Esses vírus foram encontrados em animais vivos em Guangdong, sudoeste da China . Nos mercados desta região esses animais são vendidos como alimentos exóticos para restaurantes locais (MENACHERY. *et al.*, 2015; SONG. *et al.*, 2005).

MERS-CoV

MERS-CoV é o agente responsável pela síndrome respiratória aguda ocorrida no Oriente Médio, em 2012, uma infecção pulmonar severa que acometeu muitas pessoas, principalmente na Arábia Saudita, atingindo posteriormente países vizinhos (ZAKI, *et al.*, 2020)

Acredita-se que o MERS-CoV se originou em morcegos, assim como o SARS-CoV. A identificação de anticorpos do MERS-CoV foi detectados em camelos nos países do Oriente Médio, sugerindo esses como hospedeiros intermediários e que uma pessoa infectada teria tido contato direto com o camelo infectado (AZHAR, *et al.*, 2014).

A taxa de mortalidade da MERS-CoV chegou a 50% na Arabia Saudita mas não aumentou no ano de 2013, período em que se registrou apenas casos esporádicos da doença (ZAKI,*et al.*, 2012; Organização Mundial de Saúde.. Genebra: OMS, 2020).

Segundo a OMS, o número total de casos relatados de MERS-CoV ao redor do mundo foi de 2519, com 866 óbitos, ou seja, uma taxa de mortalidade de 34,4% (WHO, 2020).

SARS-CoV-2

O SARS-CoV-2 pertence à família dos coronavírus, assim como a SARSCoV e o MERS-CoV, que também ocasionaram síndrome respiratória aguda grave com grande habilidade de infectar seres humanos (Figura 1) (KHAN, *et al.*,2020).

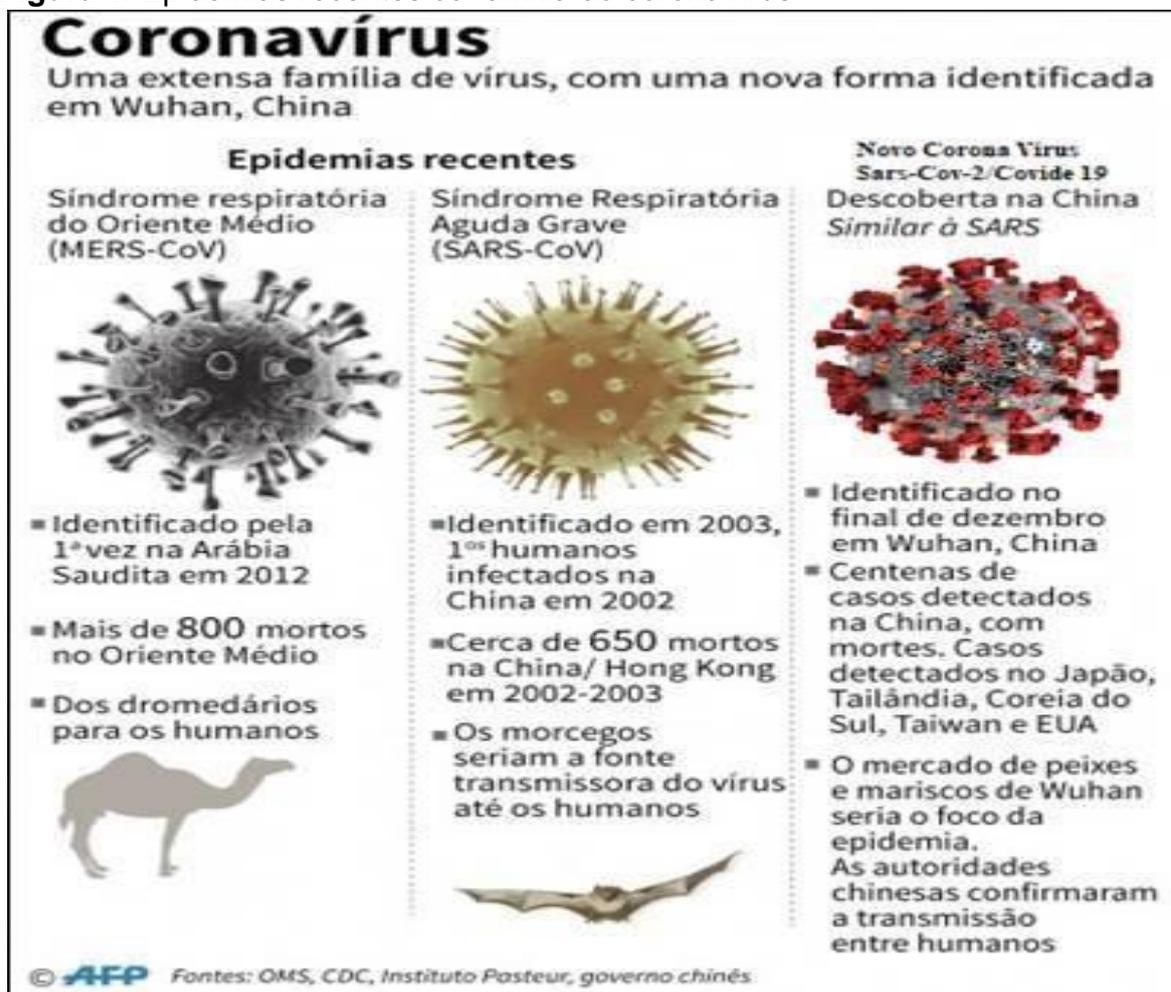
A disseminação do vírus se dá entre pássaros e mamíferos como morcegos. Estes últimos são considerados como os principais reservatórios e dissipadores ecológicos deste tipo de vírus

O SARS-CoV-2 foi encontrado em espécies de morcegos vendidos no mercado de frutos do mar de Hubei. Wuhan, sul da China. Estudos filogenéticos mostram similaridade na sequência genômica do SARS- CoV-2 com os

coronavírus do morcego, indicando os morcegos como fonte primária do SARSCoV-2 (HUNG, *et al.*, 2013; KHAN, *et al.*, 2020).

No caso da COVID 19, estudo prévio sugere que a doença é causada por uma recombinação do vírus do morcego e um vírus de origem desconhecida (HOCKOVÁ. *et al.*, 2021).

Figura 1. Epidemias recentes da família do coronavírus



Fonte: modificado de <https://checamos.afp.com/o-coronavirus-que-afeta-china-nao-foi-criadopelos-eua-patente-citada-como-prova-e-para-tipo>-Acesso em 02/03/2023

COVID- 19: Dados epidemiológicos, condições de risco, transmissão, diagnóstico e tratamento

No final de 2019, após um grande festival Chinês, observou-se um crescente e significativo número de casos de pneumonia aguda grave, identificados em habitantes da cidade de Wuhan, uma das maiores cidades na China, descrita

como síndrome aguda respiratória severa (SARS – CoV2) ou doença do coronavírus 2019 - COVID 19 (UMAKANTHAN, *et al.*, 2020).

Desde então, esse vírus se espalhou-se rapidamente por diversos países asiáticos vizinhos, incluindo Tailândia, Japão, Coreia do Sul, Singapura e Iran, seguindo por uma larga disseminação viral ao redor do mundo (pandemia), o que resultou, no início do ano de 2020, em 3.732.046 casos confirmados e 2.615.17 mortes ao redor do mundo (UMAKANTHAN, *et al.*, 2020).

De acordo com dados da Organização Mundial da Saúde até a data de 12 de Abril de 2022 foram confirmados 762 milhões de casos da infecção e 7 milhões de mortes associadas ao COVID 19 em todo o mundo (Organização Mundial de Saúde. Genebra: OMS, 2022).

Dados da COVID 19 no Brasil

No Brasil dados de COVID registrados de 19 de março de 2020 a fevereiro de 2023 foram 36.953.492 casos confirmados, 697.762 óbitos e 36.083.958 casos recuperados no país (BRASIL, 2023).

Dentre as regiões do Brasil, o Sudeste foi a região mais acometida pela doença, tanto em número de casos quanto em número de óbitos, apresentando uma taxa de mortalidade de 379,7/100 mil habitantes. Diferente da região Norte que foi a menos acometida, apresentando uma taxa de mortalidade de 279,3/100 mil habitantes (BRASIL, 2023).

Na região Centro Oeste foi registrado um total de 4.261.180 casos positivos para a COVID 19 e, dentre esses casos 65.904 pessoas foram a óbito. Mato Grosso do Sul foi o estado da região Centro Oeste com menores taxas de contaminação, apresentando 604.447 casos e 10.992 óbitos. A capital do estado, Campo Grande, registrou um total de 212.245 casos confirmados e desses, 4.660 pessoas foram a óbito (BRASIL, 2023).

Não existe predileção por gênero e faixa etária, porém, pessoas com comorbidades sistêmicas prévias, como obesidade, devido a desregulação de macrófagos e aumento de citocinas próinflamatórias (TNF alfa) contribuindo para uma redução de tolerância à glicose e resistência a insulina. (CANTER, *et al.*,

2018; OLIVEIRA, et al., 2019). Fatores também como hipertensão, diabetes, imunodeprimidos e renais crônicos, são mais susceptíveis (HOCKOVÁ *et al.*, 2021; RIAD. *et al.*, 2021; ASCENCIO-MONTIEL, *et al.*, 2022).

Os fatores de risco associados a infecções secundárias são doenças que causem imunossupressão, uso de medicamentos imunossupressores por longo período, como uso de prednisona com pelo menos 0,3 mg/kg/d por três semanas, danos à barreira epitelial, pacientes em unidades de terapia intensiva, uso generalizado de antibióticos de amplo espectro, dispositivos invasivos como os cateteres, ventilação mecânica e hospitalização prolongada (MEDINA, *et al.*, 2020; DIAO, *et al.*, 2020; KAYAASLAN. *et al.*, 2021; PAPADIMITRIOUOLIVGERIS. *et al.*, 2022).

A transmissão do vírus SARS-Cov-2 assemelha-se a outras enfermidades que acometem o sistema respiratório: transmissão de pessoa a pessoa por meio de gotículas de saliva, espirro, tosse, assim como pelo contato da boca, nariz ou olhos ou até mesmo por meio de objetos e superfícies contaminadas (HOCKOVÁ *et al.*, 2021; RIAD. *et al.*, 2021).

Em humanos a doença pode ser assintomática ou pode apresentar sintomas que inicialmente são inespecíficos como tosse seca, pirexia, dispneia, fadiga e algia muscular. Além de sintomas leves e moderados, indivíduos com COVID 19 podem apresentar dentro de 24-48 um quadro mais severo da doença, incluindo dispneia, frequência respiratória abaixo de 30/min, saturação de oxigênio abaixo de 98%, PaO₂/FiO₂ proporção menor do que 300 e/ou infiltração pulmonar e evolução para falência respiratória, choque séptico e/ou falência múltipla de órgãos (HOCKOVÁ *et al.*, 2021; SHARMA, *et al.*, 2021). Danos pulmonares extensos têm desempenhado um fator importante no aumento da mortalidade (RIPA. *et al.*, 2021).

A elevada letalidade da doença relacionada ao vírus SARS-CoV-2 se deve a rápida ativação da resposta imune inata do hospedeiro que causa um aumento dos níveis circulantes de citocinas no organismo. Em indivíduos com o sistema imunológico comprometido, pode evoluir rapidamente para a forma mais grave da doença, devido a uma resposta hiper inflamatória do organismo, e eventualmente, falência de múltiplos órgãos (JAMILLOUX *et al.*, 2020).

As causas dos óbitos registradas em indivíduos são diversas: falência múltipla de órgãos, sepse, síndrome respiratória aguda, infarto e infecções secundárias (HUANG. *et al.*, 2020).

A confirmação da COVID 19 se dá por meio de exame físico em pacientes sintomáticos, exames de imagem, testes laboratoriais como linfocitopenia, elevados níveis de proteína C reativa e taxa de sedimentação de eritrócitos, altos níveis de citocinas e quimiocinas no sangue como as interleucinas, colônias de granulócitos e fator de necrose tumoral. Seu diagnóstico pode ainda se dar por meio de testes sorológicos e testes moleculares, como o RT- PCR (SALEHI. *et al.*, 2020).

Nos exames de imagem, o exame padrão ouro para avaliação de pacientes suspeitos de COVID é a tomografia de tórax, em que é possível se observar a presença de áreas com opacidades semelhantes à de um vidro fosco (MEIRELLES. 2020).

O tratamento é feito com terapia antiviral, terapia antibacteriana de amplo espectro e uso de glicocorticóides, sulfato de hidroxicloroquina e vitamina D. Pacientes com o diagnóstico de COVID 19 que desenvolvem a forma mais grave da doença necessitam de cuidados em unidades de terapia intensiva e fazem uso de corticosteróides por longos períodos, principalmente os que apresentam piora dos parâmetros clínicos e nos exames de imagem (HUANG, *et al.*, 2020).

Infecções fúngicas em pacientes com a COVID 19

Os principais agentes etiológicos responsáveis por infecções secundárias em pacientes com a COVID 19, são bactérias, mas infecções por patógenos fúngicos também têm sido descritas (RUSSELL, *et al.*, 2021; KAYAASLAN, *et al.*, 2021; GARCIA-VIDAL, *et al.*, 2020; SANG. *et al.*, 2021).

Estudos demonstram que nos últimos anos observa-se um aumento nas infecções fúngicas invasivas como candidemia e aspergilose. Com o surgimento da pandemia da COVID 19 este número pode ser maior quando comparado com os anos anteriores (KAYAASLAN, *et al.*, 2021; GARCIA-VIDAL, *et al.*, 2020; SANG. *et al.*, 2021).

Infeções fúngicas invasivas são associadas com alta morbidade e mortalidade em indivíduos criticamente doentes, como os internados em UTIs. Estudos prévios referem elevadas taxas (até 90%) de óbitos relacionadas a infecções causadas por *Candida* spp., *Aspergillus* spp., *Cryptococcus* spp. e *Pneumocystis jiroveci* (BROWN. *et al.*, 2019; ARASTEHFAR. *et al.*,2020).

Co-infecção por espécies de *Candida* e COVID 19

Leveduras como *Candida albicans* podem fazer parte da microbiota transitória de mucosa oral, vaginal e intestinal de humanos. Entretanto, diante de condições favoráveis, pode causar lesões e se estabelecer como patógeno oportunista (DADAR, *et al.*, 2018; SACHIVKINA, *et al.*, 2021).

Em um estudo de coorte retrospectivo de pacientes graves e críticos com COVID-19 internados em UTIs na China, a prevalência de infecção secundária foi alta. *Candida albicans* (6.8%) foi o 4ª agente mais frequente de infecções respiratórias (SANG. *et al.*, 2021)

Candidemia por espécies de *Candida* não *C. albicans*

Estudos prévios sugerem que candidemia por *Candida* não *C. albicans* tem aumentado durante a pandemia da COVID 19, provavelmente devido ao uso de procedimentos invasivos como ventilação mecânica, uso de cateter venoso central, cuidados inadequados com dispositivos invasivos como os cateteres e uso contínuo de corticosteróides (KAYAASLAN. *et al.*, 2021; PAPADIMITRIOUOLIVGERIS *et al.*, 2022).

Candida tropicalis é frequentemente encontrada em pacientes em unidades de terapia intensiva (UTI) representando aproximadamente 5% - 10% das infecções fúngicas nesses setores. Possui alta virulência quando comparada com a *Candida albicans*, devido a sua alta capacidade de desenvolver biofilmes, resistência aos azóis e no aumento da permeabilidade capilar (BEASLEY, *et al.*, 2016; NEGRI. *et al.*,2010).

Um estudo realizado no Irã, demonstrou que a *Candida tropicalis* foi o 4º agente causador de candidemia, sendo um dos agentes fúngicos mais encontrados na microbiota de indivíduos saudáveis, porém também apresentase como um dos principais agentes causadores de candidemia, com uma taxa de mortalidade significativamente alta (MEGRI. *et al.*,2020; DAVOODI. *et al.*, 2021).

Candida do complexo C. glabrata é uma espécie fúngica comensal que colonizam superfícies de mucosa, porém tem sido considerada como a segunda principal causa de infecção de corrente sanguínea em alguns países como Estados Unidos, da Ásia e Europa, sendo altamente resistente a antifúngicos (ARASTEHFAR. *et al.*, 2020).

A *Candida krusei* é um sapróbio facultativo, amplamente distribuído na natureza vivendo de forma comensal em mucosa em indivíduos saudáveis. Porém em indivíduos imunossuprimidos pode ser responsável por candidíase com risco de morte nesses pacientes (BOURDICHON. *et al.*, 2012).

Espécies de *Candida* do complexo *C. parapsilosis* são causas de candidemia no mundo, sendo a segunda ou a terceira causa de candidemia, depois da *Candida albicans* (KAZAK, *et al.*, 2014). Comumente é causador de infecções nosocomiais particularmente em UTIs, geralmente associados a dispositivos invasivos e nutrição parenteral (KAYAASLAN. *et al.*, 2021).

A *Candida auris* é um patógeno fúngico invasivo que tem sido classificado como uma emergência em saúde pública devido a sua resistência a drogas antifúngicas e pela dificuldade em seu diagnóstico (SANYAOLU, *et al.*, 2022).

A incidência e prevalência tem sido observada principalmente em pacientes imunossuprimidos, assim como aqueles que apresentam permanência hospitalar prolongada (DU, *et al.*, 2020).

Diferente de outras espécies de *Candida*, a *Candida auris* se espalha facilmente no ambiente de saúde e uma de suas grandes características que o faz ser tão resistente é a capacidade de permanecer no hospedeiro humano, assim como em superfícies inanimadas, além de possuir uma resistência intrínseca aos antifúngicos do azol, equinocandinas e anfoterecina b (CHOWDHARY, *et al.*, 2017; RHODES, *et al.*, 2018).

Infecções fúngicas por outras leveduras

Os fungos da família Trichosporonaceae podem causar diversas manifestações clínicas, como as micoses superfícies benignas, em que o fungo parasita os pêlos de barba, axilas, fios de cabelo e bigodes sem danificar a matriz pilosa de pacientes imunocompetentes. Podendo ainda manifestar quadros de infecção disseminada, principalmente em pacientes imunocomprometidos (DUARTE-OLIVEIRA, *et al.*, 2017). Co- infecções por SARS-CoV-2 e *Trichosporon* spp têm sido pouco descritas (ALI *et al* 2021; BENELLI *et al.* 2022; CRONYN *et al.*, 2021; NOBREGA DE ALMEIDA JR *et al*, 2021; SEGRELLESCALVO *et al*, 2021).

Os esporos do *Cryptococcus* podem permanecer adormecidos por muitos anos em um hospedeiro humano e podem levar a criptococose invasiva e disseminada em indivíduos em uso de corticoesteroides, terapia imunossupressora, diabetes melitus e neoplasias. Diante disso, infecções fúngicas por *Cryptococcus* tem surgido e se tornado motivo de preocupação após a disseminação da COVID 19 (SETIANINGRUM; RAUTEMAARICHARDSON; DENNING, 2019)

Coinfecção por fungos filamentosos e Covid

Estudo de PRAKASH, *et al.* (2021) descreve que a ocorrência de mucormicose, descrita na literatura como rara, na população geral foi de 0,005 a 1,7 por milhão de habitantes, com sua maior concentração na Índia. Muito se deve ao número elevado de pessoas com diabetes. Outros fatores que podem contribuir para o desenvolvimento de mucormicose em pacientes diagnosticados com a COVID 19, dentre eles estão a obesidade, uso de corticoesteroides e a resposta imunológica exacerbada do hospedeiro diante da COVID 19 (MOORTHY, *et al.*, 2021).

O manejo da mucormicose é geralmente difícil e requer diagnóstico e tratamento urgente, de preferência com Anfotericina B (CORNELLY, *et al.*, 2019). Fungos do gênero *Aspergillus* estão presentes em diversos ambientes. São encontrados no solo e em material vegetativo em decomposição. Acredita-se que

a umidade e a temperatura desempenhem um papel fundamental na preservação de *Aspergillus* no meio ambiente (PANACKAL, *et al.*, 2010).

As espécies de *Aspergillus* mais frequentemente envolvidas em doenças invasivas são os do complexo *Fumigati*, seguido por *Aspergillus seção Flavi*, *Aspergillus seção Nigri* e *Aspergillus seção Terrei* particularmente em pacientes imunocomprometidos (PATTERSON, *et al.*, 2000).

Pacientes de unidades de terapia intensiva – UTI e com infecções virais, inclusive a COVID 19, são considerados população de risco em potencial para aspergilose pulmonar invasiva. A aspergilose pulmonar invasiva é tida como uma infecção secundária à lesão epitelial já presente dentro das vias aéreas, que favoreceram a invasão e colonização do *Aspergillus* spp (ZOU, *et al.*, 2020).

3 OBJETIVOS

3.2 Objetivo Geral

Verificar a prevalência de infecções fúngicas e sua resolução em pacientes com COVID 19 em Unidade de Terapia Intensiva de um hospital público de ensino em Mato Grosso, comparando um período pré pandêmico com um período transpandemico

3.3 Objetivos específicos

Comparar o número de culturas positivas para fungos de indivíduos internados em unidades de terapia intensiva de hospital público terciário de Mato Grosso do Sul nos anos 2019, 2020 e 2021.

Verificar se houve diferença entre o número de culturas positivas de acordo com a amostra clínica, unidade de internação e ano de isolamento e faixa etária.

Avaliar se houve um aumento significativo no número de fungemia durante à pandemia de COVID 19.

Determinar a frequência de fungemia em indivíduos com e sem COVID 19.

Descrever o desfecho de internação em pacientes com COVID 19 internados em unidade de terapia intensiva que apresentaram hemocultura positiva para fungo.

Verificar quais os agentes fúngicos mais prevalentes durante a pandemia da COVID 19.

4 METODOLOGIA

4.1 Tipo, período e local da pesquisa

Essa pesquisa trata-se de um estudo retrospectivo descritivo transversal que avaliou a frequência de isolamento de fungos em cultura, por meio de dados secundários, de pacientes internados em uma unidade de terapia intensiva (UTI), durante o período de pré-pandemia e pandemia do COVID-19. A pesquisa ocorreu no Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian HUMAP/EBSERH/UFMS, localizado no município de Campo Grande, Estado de Mato Grosso do Sul. O período analisado foi de janeiro de 2019 a dezembro de 2021.

A pesquisa foi realizada de Outubro de 2022 à dezembro de 2022 com coletas de dados do sistema de informações laboratoriais, assim como de prontuários dos indivíduos que estiveram internados durante o período citado na UTI de adultos e UTI COVID do Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian HUMAP/EBSERH/UFMS localizado na Av. Sen. Filinto Müller, 355 - Vila Ipiranga, Cidade Universitária, Campo Grande – MS, que totalizavam 10 leitos em UTI adulta e 20 leitos de UTI COVID.

4.2 Amostra e critérios de inclusão

A amostra da pesquisa, contemplou todas as culturas para fungos realizadas no período de Janeiro de 2019 a Dezembro de 2021, de pacientes que estiveram hospitalizados nos setores de UTI adulta e UTI COVID, seguindo os critérios de inclusão e exclusão.

Os critérios de inclusão foram: todas as culturas fúngicas solicitadas nos anos de 2019, 2020 e 2021, indivíduos de faixa etária acima de 18 anos, todas as etnias (exceto indígena), em Unidade de Terapia Intensiva-UTI, com exames de isolados de sangue, urina, aspirado traqueal enquanto que os critérios de exclusão foram culturas fúngicas solicitadas em anos anteriores a 2019 e posteriores a 2021, indivíduos em demais enfermarias, exames que deram cultura positiva sem UFC/ml registrada e exames de cultura fúngicas para controle.

Os pacientes que possuíam mais de uma amostra do mesmo sítio e com a mesma espécie fúngica identificada, foram consideradas apenas uma amostra com as unidades formadoras de colônia em maior número.

4.3 Procedimentos de coleta

No Laboratório de Micologia do HUMAP/EBSERH foram coletados os resultados de todas as culturas fúngicas solicitadas no ano de 2019, 2020 e 2021, de pacientes que estiveram internados nos setores de UTI Adulto, UTI COVID e UTI COVID PAM.

Os resultados dos exames de cultura foram tabulados em planilha Excel 2013 de acordo com o ano de isolamento, sítio de coleta, agente identificado e número de unidades formadoras de colônias UFC/ml e idade.

Dos indivíduos com hemoculturas positivas para fungos, além dos dados coletados anteriormente, foram coletados também dados como clínicos, tratamento e evolução, tempo de internação, dispositivos utilizados durante a internação, diagnóstico para COVID 19 e doenças de base.

A **Figura 2** ilustra o fluxograma de coleta de dados de indivíduos com infecção de corrente sanguínea causada por fungos.

Figura 2 Fluxograma de coleta de dados

Figura da autora

4.4 Organização e análise dos dados

Foram realizados dois formulários de pesquisa no Google forms (**Apêndice A e B**). O primeiro formulário (**Apêndice A**) foi para a coleta de dados laboratoriais. Nele foram anotados dados relativos ao ano da realização da cultura, local da cultura, data da cultura, resultado de cultura, crescimento fúngico, sítio de crescimento fúngico e UFC/ml.

No segundo formulário (**Apêndice B**), foram anotados idade, gênero, se o paciente foi de alta ou óbito, tempo de internação (em dias), se usou algum tipo de dispositivo invasivo, qual dispositivo invasivo utilizado, uso de antimicrobianos e corticosteroides, patologia de base e diagnóstico de COVID 19.

Após a coleta de dados laboratoriais e dos prontuários, os dados foram tabulados no programa Excel 2013 e foram apresentados em formato de tabela. O conteúdo da tabela foi separado de acordo com as variáveis existentes.

A análise descritiva e a caracterização da amostra foram realizadas a partir da distribuição de frequência (absoluta e relativa) das variáveis selecionadas, cálculo de média, desvio padrão e mediana. Para verificar a significância estatística entre variáveis categóricas, aplicou-se o teste Qui quadrado de

Pearson ou teste exato de Fisher, quando indicado. Para todas as análises foi adotado o nível de significância de 0,05. A análise estatística foi realizada utilizando o R (versão 4.1.1) usando a interface RStudio (R Core Team, 2021). O pacote ggplot2 R foi usado para desenvolver gráficos (WICKHAM, 2014).

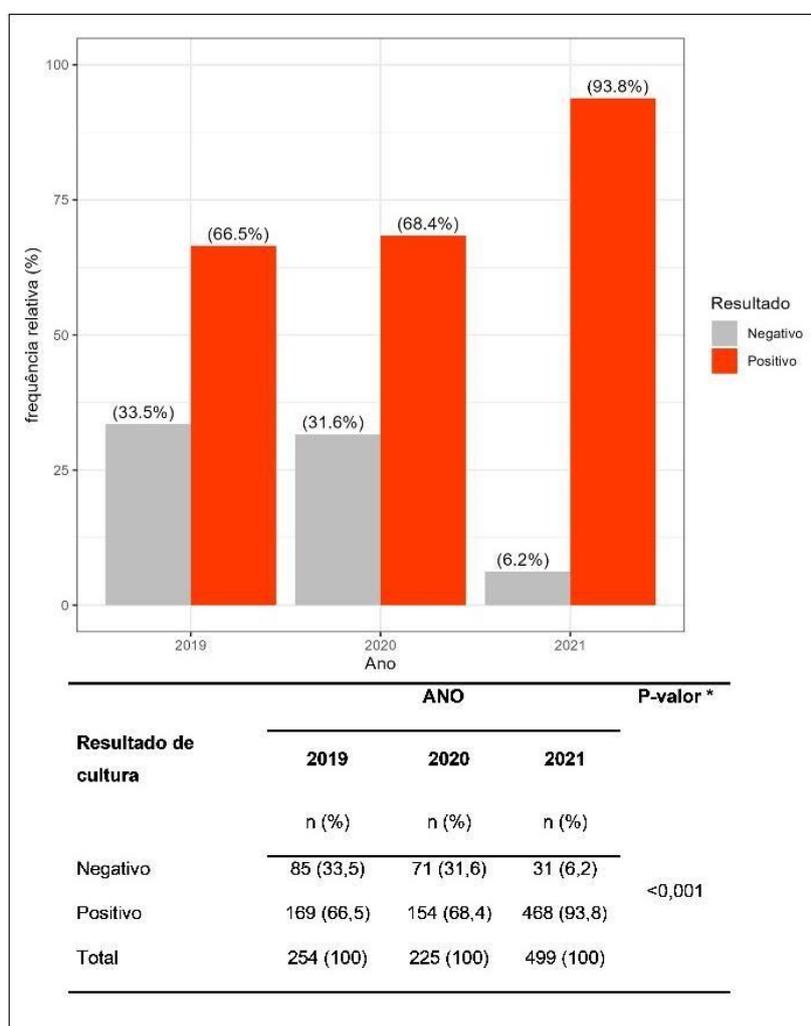
4.5 Aspectos éticos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul - UFMS (CAAE 63203322.0.0000.0021 e parecer nº5.769.307 - Anexo A) e pela Gerência de Ensino e Pesquisa do HUMAP-UFMS (Resolução nº 66 de 19 de abril de 2023, publicada em Boletim de Serviço Nº 511 de 19 de abril de 2023). No anexo B consta Carta - SEI nº 47/2023/UGPESQ/SGPITS/GEP/HUMAP-UFMS-EBSERH com autorização para a realização deste estudo.

5. RESULTADOS

De 2019 a 2021 foram realizadas 978 culturas para fungos de amostras clínicas como aspirado traqueal, urina e sangue, de 561 pacientes internados em unidades de terapia intensiva (UTI) em um Hospital de Ensino de Campo Grande/MS. A maior frequência de amostras enviadas para cultura ocorreu no ano de 2021, com 499 (51%) amostras. Dentre estas, 468 (93,8%) tiveram cultura positiva (figura 3). Os resultados mostram diferença significativa entre a quantidade de culturas positivas e o ano de isolamento (p -valor=0,001).

Figura 3 – Resultados e frequência relativa de culturas para fungos realizadas de amostras clínicas em UTI, que demonstra um progressivo aumento de culturas positivas quando comparada com culturas negativas. Campo Grande MS. 2019-2021



*Teste qui-quadrado de Pearson

Na **Tabela 1** observa-se o sítio de isolamento das culturas positivas estratificado por ano de coleta. A maior frequência de isolados ocorreu no ano de 2021. Ao comparar os sítios de isolamento, foi observado uma maior frequência de aspirado traqueal, com 56,6% das culturas isoladas em 2021.

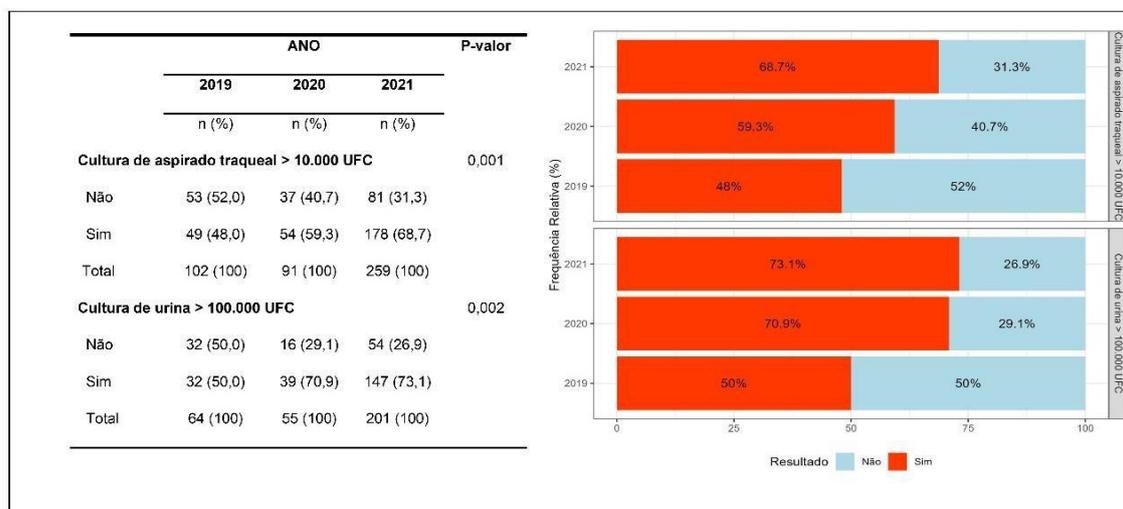
Tabela 1 – Sítio de isolamento de culturas fúngicas, por ano de coleta em UTI.
Campo Grande - MS. 2019-2021

Sítio de isolamento	ANO			P-valor *
	2019	2020	2021	
	n (%)	n (%)	n (%)	
Aspirado Traqueal	103 (60,9)	88 (57,1)	265 (56,6)	
Sangue	2 (1,2)	9 (5,8)	14 (2,9)	0,16
Urina	64 (37,9)	57 (37,0)	189 (40,4)	
Total	169 (100)	154 (100)	468 (100)	

*Teste Exato de Fisher

A **Figura 4**, demonstram a frequência de amostras clínicas estratificadas por culturas com crescimento superior e inferior a 100.000 unidades formadoras de colônias (UFC) para urina e superior e inferior a 10.000 UFC para aspirado traqueal. O número de isolados clínicos foi maior no ano de 2021 com diferença estatística, tanto para culturas de urina > 100.000 UFC (valor-p=0,02), como para aspirado traqueal > 100.000 UFC (valor-p=0,01), com 147 (73,1%) e 178 (68,7%), respectivamente.

Figura 4 – Frequência relativa de culturas de urina e aspirado traqueal em UTI. Campo Grande - MS. 2019-2021



A identificação e frequência dos agentes fúngicos isolados é demonstrada na **Tabela 2** e **Figura 5**. Os principais agentes isolados foram espécies do gênero *Candida*: *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida glabrata* e *Candida do complexo parapsilosis*. Todas apresentando um aumento expressivo no ano de 2021, quando comparado com o ano de 2019. Entre os agentes leveduriformes, destaca-se também, a emergência de espécies de *Trichosporon* nos anos de 2020 (n=6) e 2021 (n= 50). Em relação aos agentes fúngicos filamentosos, *Aspergillus* seção *Flavi*, *Aspergillus* seção *Fumigati* foram os que apresentaram frequência crescente no decorrer dos três anos de análise.

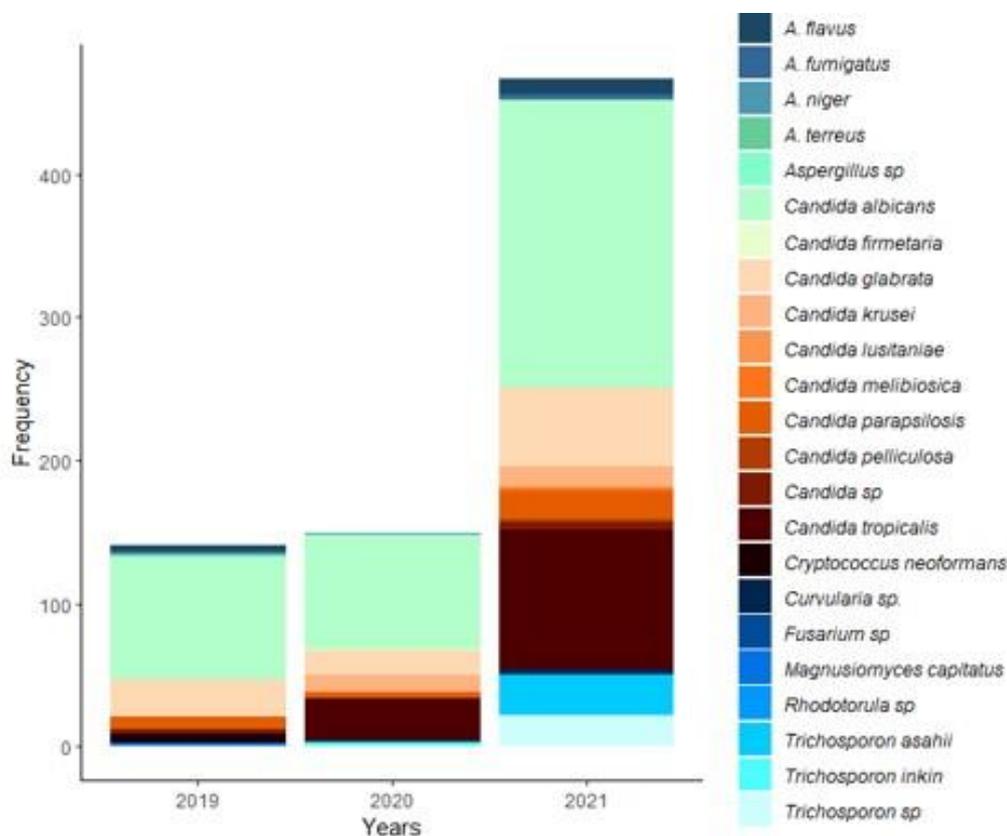
Tabela 2 – Fungos isolados em culturas de urina e aspirado traqueal em UTI por ano de isolamento. Campo Grande - MS. 2019-2021

Fungo isolado	ANO		
	2019 n= (%)	2020 n (%)	2021 n (%)
Fungos Filamentosos	9	2	17
Aspergillus			
<i>Aspergillus</i> seção <i>Flavi</i>	4 (26,7)	0 (0,0)	11 (73,3)
<i>Aspergillus</i> seção <i>Fumigati</i>	2 (40,0)	0 (0,0)	3 (60,0)
<i>Aspergillus</i> seção <i>Nigri</i>	1 (33,3)	1 (33,3)	1 (33,3)
<i>Aspergillus</i> seção <i>Terrei</i>	1 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Aspergillus</i> sp	1 (50,0)	1 (50,0)	0 (0,0)
<i>Fusarium</i> sp	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (100)
<i>Curvularia</i> sp	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (100)
Leveduras			
Candida	150	143	398
<i>Candida albicans</i>	85 (23,4)	78 (21,4)	201 (55,2)
<i>Candida não-C. albicans</i>	65	65	197
<i>Candida tropicalis</i>	23 (15,4)	29 (19,3)	98 (65,3)
<i>Candida glabrata</i>	26 (26,5)	17 (17,3)	55 (56,1)
<i>Candida parapsilosis</i>	9 (27,3)	4 (12,1)	20 (60,6)
<i>Candida krusei</i>	4 (13,4)	12 (40)	14 (46,6)
<i>Candida</i> sp	3 (37,5)	0 (0,0)	5 (62,5)
<i>Candida lusitanae</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (100)
<i>Candida melibiosica</i>	0 (0,0)	1 (33,4)	2 (66,6)
<i>Candida pelliculosa</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (100)
<i>Candida firmetaria</i>	0 (0,0)	2 (100)	0 (0,0)

**Outras gêneros de
leveduras**

<i>Cryptococcus neoformans</i>	6 (60)	1 (10)	3 (30)
<i>Magnusiomyces capitatus</i>	2 (50)	2 (50)	0 (0,0)
<i>Rhodotorula sp</i>	1 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Trichosporon</i>	1	6	50
<i>Trichosporon asahii</i>	0 (0,0)	1 (3,4)	28 (96,6)
<i>Trichosporon inkin</i>	0 (0,0)	3 (100)	0 (0,0)
<i>Trichosporon sp</i>	1 (33,4)	2 (66,6)	0 (0,0)
<i>Trichosporon sp</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	22 (100)
Total	169 (100)	154 (100)	468 (100)

Figura 5 – Identificação dos isolados fúngicos em cultura de urina e aspirado traqueal em UTI, por ano de isolamento. Campo Grande - MS. 2019-2021



Na **tabela 3**, é demonstrado a caracterização dos indivíduos com infecção fúngica internados em UTI, classificados por idade e ano da ocorrência da infecção. A média de idade dos pacientes foi de 58 anos (desvio padrão=17; mediana=59).

No total, de 2019 a 2021, foram registrados 390 pacientes com infecção fúngica confirmada em UTI.

A maior frequência de casos ocorreu no ano de 2021, com 44,6% de todos os casos registrados. Em 2019, a classe de faixa etária mais acometida foi dos pacientes com 71 anos ou mais, com 32 pacientes, representando 32,7% dos pacientes nesse período. Em 2020, a faixa etária que teve maior ocorrência foi a 51 a 70 anos, com 38 pacientes e representando 24,2% para o período. Essa também foi a faixa etária que teve maior ocorrência em 2021, com 82 casos, representando 52,2% para o período (valor-p= 0,001).

Tabela 3 - Faixa etária dos pacientes com isolados fúngicos em culturas de urina e aspirado traqueal em UTI, por ano de isolamento. Campo Grande MS. 2019-2021

Faixa etária	ANO			P-valor *
	2019 n (%)	2020 n (%)	2021 n (%)	
Até 30 anos	14 (51,9)	12 (44,4)	1 (3,7)	0,001
31 a 50 anos	24 (25,2)	30 (27,0)	53 (47,7)	
51 a 70 anos	28 (23,6)	38 (24,2)	82 (52,2)	
71 anos ou mais	32 (33,7)	25 (26,3)	38 (40,4)	
Total	111 (28,5)	105 (26,9)	174 (44,6)	

*Teste Exato de Fisher

A **tabela 4** demonstra um aumento na frequência de leveduras e fungos filamentosos, de 160 (94,7%) a 451 (96,4%) e de 9 (5,3%) a 17 (3,6%), respectivamente, entre os anos de 2019 a 2021. Porém, não apresentou diferença significativa entre os anos, visto que o número de exames com culturas positivas também aumentou.

Tabela 4- Classificação dos isolados fúngicos em culturas de urina e aspirado traqueal em UTI, por ano de isolamento. Campo Grande - MS. 2019 a 2021.

Tipo de Fungo Isolado	ANO			P-valor *
	2019 n (%)	2020 n (%)	2021 n (%)	
Fungo filamentoso	9 (5,3)	2 (1,3)	17(3,6)	0,13
Leveduras	160 (94,7)	152 (98,7)	451 (96,4)	
Total	169 (100)	154 (100)	468 (100)	

*Teste Exato de Fisher

Na **tabela 5**, observa-se que, dos exames com cultura positiva para fungo, os agentes isolados da espécie *Aspergillus*, apresentou menor frequência quando comparado aos agentes isolados da espécie *Candida*, no entanto conforme os três anos analisados, houve um aumento de 9 (5,3%) para 15 (3,2%) do ano de 2019 a 2021.

Tabela 5 - *Aspergillus* em cultura de urina e aspirado traqueal em UTI, por ano de isolamento. Campo Grande - MS. 2019-2021

<i>Aspergillus</i>	ANO			P-valor*
	2019	2020	2021	
	n (%)	n (%)	n (%)	
Não	160 (94,7)	152 (98,7)	453 (96,8)	0,12
Sim	9 (5,3)	2 (1,3)	15 (3,2)	
Total	169 (100)	154 (100)	468 (100)	

*Teste Exato de Fisher

De 2019 a 2021, 18 indivíduos internados em unidade de terapia intensiva tiveram isolamento de fungos em amostras de sangue - fungemia. Entre esses, observou-se que houve um aumento no número de infecções, 1 (50%) para 5 (71,4%) indivíduos com faixa etária entre 51 a 70 anos e, de 1 (50%) a 5 (71,4%) no gênero masculino, todos utilizando algum tipo de dispositivo invasivo (cateter central, sonda vesical, sonda nasointestinal). O número de óbitos relacionados ao diagnóstico de fungemia também aumentou: 1 (50%) caso em 2019, para 7 (77,8%) em 2020 e 7 (100%) no ano de 2021. Em 2021 todos os pacientes sob cuidados de terapia intensiva, que apresentaram hemocultura positiva para fungo, vieram a óbito (**tabela 6**).

Dos 18 pacientes com fungemia, 13 (72,2%) tinham COVID e os agentes fúngicos isolados foram: 5 *Candida albicans*, 3 *Candida tropicalis*, 2 *Trichosporon*, 1 *Candida* do complexo parapsilosis, 1 *Candida krusei* e 1 *Fusarium*.

Tabela 6 - Caracterização clínica dos pacientes internados em UTI com diagnóstico de fungemia. Campo Grande - MS. 2019-2021.

	ANO		
	2019 n (%)	2020 n (%)	2021 n (%)
Faixa etária			
31 a 50 anos	0 (0,0)	3 (33,3)	1 (22,2)
51 a 70 anos	1 (50,0)	3 (33,3)	5 (71,4)
71 anos ou mais	1 (50,0)	3 (33,3)	1 (14,3)
Gênero			
Feminino	1 (50,0)	4 (44,4)	2 (28,6)
Masculino	1 (50,0)	5 (55,6)	5 (71,4)
Motivo da internação			
COVID-19	0 (0,0)	2 (22,2)	2 (28,6)
Doença Renal	0 (0,0)	2 (22,2)	2 (28,6)
HIV	1 (50,0)	0 (0,0)	1 (14,3)
Neoplasia maligna	0 (0,0)	1 (11,1)	1 (14,3)
Pneumocistose	0 (0,0)	1 (11,1)	0 (0,0)
Pneumonia	0 (0,0)	1 (11,1)	1 (11,1)
Pós-operatório de laparotomia	1 (50,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Tuberculose	0 (0,0)	2 (22,2)	0 (0,0)
Uso de dispositivo invasivo			
Não	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Sim	9 (50,0)	2 (11,2)	7 (38,8)
Evolução			
Alta hospitalar	1 (50,0)	2 (22,2)	0 (0,0)
Óbito	1 (50,0)	7 (77,8)	7 (100)

Nos pacientes que apresentaram fungemia, observa-se que o tempo de diagnóstico foi de 7 dias e 50% desses pacientes (n= 9) permaneceram por um período superior a 15 dias na UTI. A maioria (15; 83,3 %) evoluiu para óbito.

Na **tabela 7**, descreve-se o agente fungico isolado nos pacientes com fungemia, assim como o tempo de diagnostico, tempo de permanência dos indivíduos em unidade de terapia intensiva e se o mesmo foi de alta hospitalar ou a óbito. Ainda pode ser observar a frequência de fungemia por *Candida albicans* (n=5), *Candida tropicalis* (n=4),

Tabela 7 – Tempo diagnóstico, permanência e evolução de paciente internados em UTI. Campo Grande - MS. 2019-2021

Agente isolado (n=18)	Tempo de diagnóstico (Dias)			Tempo de permanência em UTI (dias)		Óbito	
	Até 5 dias	De 6 a 10 dias	Acima de 10 dias	Até 15 dias	Acima de 15 dias	Não	Sim
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
<i>C. albicans</i>	2 (40,0)	3 (60,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	4 (80,0)	1 (20,0)	4 (80,0)
<i>C. complexo parapsilosis</i>	2 (65,0)	1 (35,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (100)	1 (25,0)	2 (75,0)
<i>C. glabrata</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (100)	1 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (100)
<i>C. krusei</i>	0 (0,0)	1 (100)	0 (0,0)	1 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (100)
<i>C. tropicalis</i>	1 (25,0)	1 (25,0)	2 (50,0)	2 (50,0)	2 (50,0)	1 (25,0)	3 (75,0)
<i>Candida do complexo parapsilosis</i>	1 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (100)	1 (100)	0 (100)
<i>Cryptococcus neoformans</i>	1 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (100)
<i>Fusarium sp</i>	1 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (100)
<i>Trichosporon</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (100)	2 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (100)
Total	7 (38,9)	6 (33,3)	5 (27,8)	9 (50,0)	9 (50,0)	3 (16,7)	15 (83,3)

6. DISCUSSÃO

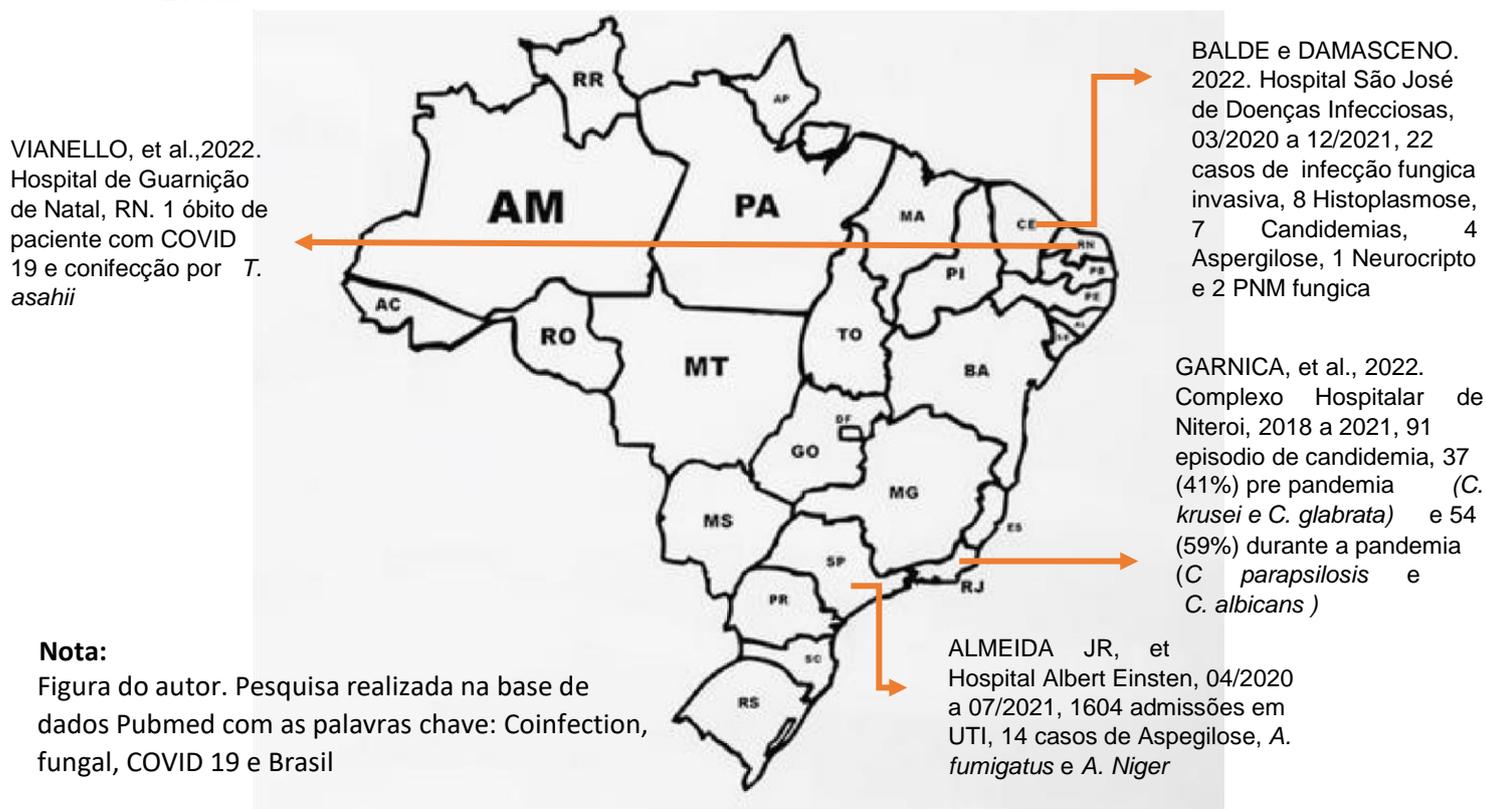
Neste estudo foram avaliados a relação entre agentes de colonização/infecção fúngica e COVID 19 em indivíduos internados de 2019 a 2021 em unidades de terapia intensiva de um hospital público terciário de Mato Grosso do Sul.

Os resultados obtidos mostram aumento na frequência de culturas positivas para fungos em amostras clínicas de indivíduos internados em unidades de terapia intensiva de hospital público terciário de Mato Grosso do Sul nos anos 2019 (66,5%), 2020 (68,4%) e 2021 (93,8%), **tabela 2** e a **figura 3**. Esse resultado era esperado tendo em vista o aumento de indivíduos com quadros graves de insuficiência respiratória decorrente da pandemia de Covid-19.

Infecções oportunistas são favorecidas devido à desregulação imune tanto pela doença COVID quanto pelo tratamento em altas doses de corticoides (HUANG, *et al.*, 2020). Essa desregulação imune, como aumento de citocinas pró inflamatórias que reduzem a concentração de CD4- interferon gama e CD8 poderiam ser uma das hipóteses de fatores causais pelo aumento de infecções fúngicas (RIAD *et al.*, 2021; GOMAA *et al.*, 2021

Casos esporádicos de co-infecções fúngicas e COVID 19 são relatados no mundo todo. Entretanto, poucos casos foram descritos no Brasil.

Figura 6 : Mapa de coinfeções fúngicas em pacientes com COVID 19 pelo Brasil



No estudo observa-se que o número de agentes isolados foi identificado com maior frequência em amostras clínicas de aspirado traqueal, seguido de urina e sangue, com um total de amostras maior no período de 2021 quando comparado ao período de 2019.

Quando observado em culturas fungicas positivas em aspirado traqueal e urina com unidades formadoras de colônia UFC que ultrapassem valores de >10.000 e >100.000, sugerindo uma infecção de via aérea e urinária, (BRASIL, 2009; COLOMBO; GUIMARAES, 2007) houve um aumento significativo no período pandêmico, 73,1% e 68,7% respectivamente, quando comparado ao período prévio a pandemia, com taxas de 50% e 49%.

Dos agentes isolados, houve um aumento de espécies de *Aspergillus da seção flavi*, de duas vezes mais (26,7%/73,3%) enquanto que os tipos de leveduras mais frequentes, que também apresentaram um aumento, foram *Candida albicans* (23,4%/55,2%), um aumento de quatro vezes mais para *Candida tropicalis* (15,4%/65,3%) e *Candida glabrata* (26,5%/56,1%).

Similar a estudos prévios (SANG. *et al.*, 2021; SEAGLE, *et al.*, 2022) em paciente com COVID 19 e fungemia, *Candida albicans* foi o agente mais isolado no hospital estudado. GARNICA e colaboradores 2022, em estudo realizado no Rio de Janeiro *Candida do complexo parapsilosis* (26% x 24%) e *Candida albicans* (26% x 32%) foram os agentes mais frequentes entre os casos COVID e os não COVID, com *Candida Krusei* e *Candida glabrata* correspondem a 25% das espécies entre casos versus 18% nos controles.

Corroborando com o estudo de Seagle *et al* (2022) na qual observamos nesse estudo, que dos 364 dos agentes isolados em sítios como aspirado traqueal, urina e sangue, foram *Candida albicans*, diferente do encontrado no estudo de Garnica, em que o agente isolado de maior frequência foi a *Candida do Complexo parapsilosis*.

Em um estudo realizado no Hospital Universitario Rey Juan Carlos, Madrid, Espanha, selecionou 890 pacientes com COVID 19, entre os períodos de Fevereiro a Abril de 2020, destes, 215 indivíduos precisaram de cuidados em unidade de terapia intensiva. Das culturas para fungos realizadas nesses

pacientes, 31 (14,419%) apresentaram resultado positivo para *Candida spp.*, enquanto que o restante 184 (85,581%) foram culturas negativas (SEGRELLES, *et al.*,2021).

Outras espécies fúngicas que no período prévio a pandemia não foram identificadas e que surgiram no período pandêmico foram, *Curvularia sp*, *Fusarium sp* e *Trichosporon asahii*. Este último com um súbito aumento de 28 (96,6%) dos casos em 2021 quando comparado a nenhum agente isolado em 2019.

Infecções por *Trichosporon spp.* são raramente descritas. *Trichosporon asahii* (*T. asahii*) é um patógeno emergente altamente resistente com mortalidade considerável, particularmente em pacientes gravemente enfermos e indivíduos imunocomprometidos. Fungemia (Ali *et al.*, 2021; Benelli *et al.*, 2022), Infecção do trato urinário (Cronyn *et al.* 2021) e pneumonia (SEGRELLES, *et al.*, 2021) por *Trichosporon asahii* foi descrito em paciente com COVID-19 grave.

O complexo de espécies de *Cryptococcus* infecta principalmente pacientes imunossuprimidos, atingindo inicialmente o sistema respiratório e posteriormente o sistema nervoso central. Ainda que a literatura descreva uma maior incidência de infecções de *Cryptococcus* em pacientes imunossuprimidos, a associação entre criptococose e COVID-19 é incerta (CORRÊA-JUNIOR. *et al.*, 2022).

Pemán e colaboradores (2020) relatou em seu estudo 13 casos de infecção por *Cryptococcus* associada a COVID 19, a idade média dos pacientes era de 73 anos, em uso de ventilação mecânica e com um total de 92,3% em uso de corticosteroides.

Nesse estudo, nos três anos avaliados observa-se uma diminuição de agentes fúngicos como *Cryptococcus neoformans*, que de 6 (60%) em 2019, foi para 1 (10%) em 2020 e 3 (30%) em 2021. Desses, apenas um paciente apresentou hemocultura positiva para *Cryptococcus neoformans*, no período pré-pandêmico, do gênero masculino, 55 anos de idade, com HIV, em ventilação mecânica, sem uso de corticosteroide e que foi a óbito após um dia de internação.

As culturas positivas para fungos, apresentaram um aumento crescente nos anos analisados, principalmente nas faixas etárias que compreendiam indivíduos de 31 anos a 70 anos. Em pacientes de até 30 e de acima de 71 anos de idade apresentaram diminuição de culturas fúngicas positivas quando comparado aos anos de 2020 e 2019, porém quando comparado o ano de 2020 com o ano de 2021, observa-se um aumento no número de indivíduos com culturas positivas.

Referente ao tipo de fungo, os fungos do tipo levedura apresentaram maior frequência quando comparado aos fungos filamentosos, porém ambos obtiveram aumento (n=10/ n=15 fungos filamentosos e n=162/n=458 leveduras) entre os anos de 2019 a 2021.

Fungos da espécie *Aspergillus*, foram identificados em 9 (5,3%) indivíduos, sob cuidados intensivos em 2019. Apresentando uma diminuição nos casos em 2020 com n=2 (1,3%), porém voltando a aumentar sua frequência em 2021 com n= 15 (3,2).

Apesar do aumento no número de *Aspergillus* isolados no decorrer dos três anos de análise, nenhuma das hemoculturas positivas foi relacionada a óbito de pacientes com esse agente isolado. Infecções fúngicas emergentes como a aspergilose, foram descritas em pacientes críticos tratados com esteroides, sendo que a taxa de mortalidade em pacientes diagnosticados com a COVID 19 co-infectados com o *Aspergillus* foi alta (LAHMER, *et al.*,2021).

Os dados coletados de 2019 a 2021 em nosso estudo, demonstrou que foram isolados 15 espécies de *Aspergillus da seção flavi*, 5 *Aspergillus da seção fumigati*, 3 *Aspergillus da seção nigir* e 1 *Aspergillus da seção terreus*. Vitale, *et al.*, 2021, em sua revisão de literatura, em Maio de 2021, levantou 178 casos de Aspergilose, com 88 casos cursando ao óbito. Das espécies mais frequentes apresentadas, houve o isolamento de 130 *Aspergillus da seção fumigati*, 15 *Aspergillus da seção flavus*, 5 *Aspergillus seção nigir* e 4 *Aspergillus seção terreus*.

A faixa etária entre 51 a 70 anos, do gênero masculino internados por COVID 19 ou por complicações da doença renal, em uso de algum tipo de dispositivo invasivo apresentou maior frequência de desenvolvimento de colonização fúngica. O que pode ser justificado pelo descrito por RICHARDSON.

et al., 2020 em que refere que alguns fatores de risco geralmente associados a candidemia estão fortemente representados na população infectada pelo SARSCoV-2, principalmente aqueles pacientes que apresentam comprometimento pulmonar grave, diabetes, imunossuprimidos e de idade mais avançada

Nos indivíduos de nosso estudo, o diagnóstico de fungemia foi de até 5 dias em 7 indivíduos, de 6 a 10 dias em 6 indivíduos e acima de 10 dias em 5 indivíduos. O tempo médio de permanência desses pacientes foi de 50% em 15 dias e outros 50% em acima de 15 dias.

Foi observado que 14 indivíduos apresentaram candidemia, em 2 indivíduos foram isolados *Trichosporon*, 1 indivíduo apresentou *Fusarium* e 1 *Cryptococcus neoformans* responsável pela infecção de corrente sanguínea.

Estudos de coorte sobre infecção secundária na COVID 19 relataram taxas variáveis de infecção de corrente sanguínea por *Candida*, variando de 0,03 a 10% dos pacientes admitidos devido à infecção por SARS-CoV-2 (CHIURLO, *et al.*, 2021)

Alguns trabalhos sugerem que indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2 tem mais risco de desenvolver candidíase invasiva quando comparado aos pacientes não infectados pelo vírus (MASTRANGELO, *et al.*, 2020)

Dos pacientes internados em unidades de terapia intensiva do hospital do presente estudo, houve um aumento principalmente de Candidemias, o que pode ser justificado de acordo com (RICHE, CVW e CASSOL, R & PASQUALOTTO, 2020) quando evidenciam em seu artigo que uma proporção significativa de pacientes com COVID 19 tratados em UTIs, que receberam nutrição parenteral e ventilação mecânica, juntamente com o uso de corticosteroides predispos esses pacientes a infecções por *Candida* spp.

Uma pesquisa realizada em um hospital na cidade de Niteroi RJ, Brasil, comparou a incidência de candidemia no período pré pandemia (2018) e durante a pandemia (2021). Do total de 91 casos de candidemia documentados, 37 (41%) foram no período pré e 54 (59%) no período pós pandemia (GARNICA. *et al.*, 2022).

Outra pesquisa realizada em um hospital de Israel, com pacientes hospitalizados, com diagnóstico de COVID 19, no período de Junho a Setembro

de 2020. Três apresentaram infecção de corrente sanguínea por fungo, sendo isolado em cada um dos pacientes *Candida albicans*, *Candida parapsilosis* e *Candida glabrata*, respectivamente e, todos utilizando antibióticos de amplo espectro, assim como alta doses de corticoesteroides. Todos os três evoluíram ao óbito logo após o diagnóstico de candidemia (BRIKMAN, *et al.*, 2021).

De acordo com a tabela 10 desse estudo, cinco pacientes apresentaram hemocultura positiva para *Candida albicans*, quatro foram a óbito, em dois pacientes foram isolados *Candida do Complexo Parapsilosis* e os dois foram a óbito e, um paciente foi isolado a *Candida glabrata* da hemocultura, o qual também foi a óbito. Brikman, *et al.* 2021, também relatou em seu estudo um caso de uma paciente com diagnóstico positivo para COVID 19, com 67 anos, histórico de diabetes, hipertensão e isquemia que apresentou hemocultura positiva, que teve como agente isolado a *Candida do complexo parapsilosis* que mesmo após início da terapia antifúngico foi a óbito (Segrelles-Calvo *et al*, 2021).

No presente estudo, *Trichosporon* sp foram considerados agentes de infecção de corrente sanguínea em dois pacientes. Uma pesquisa brasileira, realizada em um centro de referência para a COVID, em Salvador-BA, descreve cinco casos de fungemia por *Trichosporon asahii* com uma taxa de mortalidade de 80% (NOBREGA, *et al.*, 2021).

Uma revisão de literatura realizada por Benelli *et al* (2022) descreve apenas quatro estudos (9 casos) de coinfeção por SARS-CoV-2 e *Trichosporon* spp. Esses casos foram relatados em diferentes continentes, incluindo América do Norte (n = 1) [Cronyn *et al.*, 2021], América dos Sul (n = 6 casos, (Benelli *et al* , 2022; Nobrega de Almeida Jr *et al*, 2021;], Europa (n = 1) [. Segrelles-Calvo *et al*, 2021] e Oriente Médio (n = 1) [Ali *et al* 2021].

Similar ao descrito por Nobrega, *et al.* (2021), em nosso estudo, os dois pacientes com fungemia por *Trichosporon* eram idosos, com idade de 70 anos ou mais. A deficiência imune do idoso, doenças crônicas e internação por tempo prolongado são conhecidas condições predisponentes para infecções oportunistas.

Infecções invasivas por espécies de *Fusarium* são raramente descritas na literatura. Entretanto, podem ser causas de infecções oportunistas em pacientes neutropênicos (BELLANGER, *et al.*, 2020)

Marino e colaboradores (2023), relataram um caso de um paciente, do gênero masculino, 83 anos de idade, com diagnóstico positivo para a COVID, com a vacinação para COVID completa (três doses), com diagnóstico de leucemia mielóide aguda. Por apresentar uma lesão nasal ulcerante, uma biópsia foi realizada, a qual constatou a presença de *Fusarium solanii*. Após início da antibioticoterapia o paciente apresentou diminuição dos marcadores de inflamação porém a condição clínica do paciente se deteriorou o qual foi a óbito

Durante a pesquisa observamos a presença de um caso de hemocultura positiva para *Fusarium*, em que a paciente internou devido a complicações da COVID 19 e que foi a óbito após 14 dias de internação.

Esse estudo apresentou limitações significativas, como a literatura a limitada a respeito do assunto, principalmente a nacional com comparações de aumento fungico pré e pós pandemia, muito devido ao tema ser relativamente recente e a ausência de algumas informações detalhadas no prontuário como medicação utilizada previamente à internação e tempo de uso de medicações como antimicrobianos e corticosteróides, assim como exames laboratoriais com antibiograma das culturas realizadas e de exames microbiológicos mais avançados que identifique a presença de superfungos.

O diagnóstico precoce de co-infecções fúngicas é essencial para iniciar o tratamento mais adequado para cada caso, para melhorar o prognóstico do paciente.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ao comparar o número de culturas positivas para fungos de indivíduos internados em unidades de terapia intensiva de hospital público de ensino de Mato Grosso do Sul nos anos 2019, 2020 e 2021, observa-se que os resultados obtidos mostram diferença entre o número de culturas positivas de acordo com a amostra clínica, ano de isolamento, agente isolado e faixa etária.

Os principais fungos isolados de amostras respiratórias, urinárias e de corrente sanguínea no período pre pandêmico foram *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida tropicalis*, *Cryptococcus neoformans* e *Aspergillus flavi*. Enquanto que durante a pandemia (2020-2021) os agentes mais isolados foram *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida glabrata*, *Trichosporon* e *Aspergillus flavi*.

Diante do levantamento dos dados coletados e das análises realizados no período de três anos (2019, 2020 e 2021), observa-se a mudança de incidência e de colonização fúngica, quando se compara um período pandemia e um período transpandêmico como é o caso do *Trichosporon sp* que é uma levedura emergente detectada no ano de 2021 que precisa ser melhor estudada, devido ao súbito aumento de agentes isolados quanto comparado 2021 e 2019.

Demonstrando que além de uma doença viral com consequências imunes, seja pela própria doença em si ou pelo tratamento, causa mudanças significativas na incidência de infecções fúngicas e no aparecimento de infecções por espécies que normalmente vivem em simbiose com os hospedeiros. Evidenciando ainda a caracterização do perfil infeccioso em unidades de terapia intensiva, de modo que se possa instituir protocolos e cuidados preventivos diante de infecções de origem fúngica.

Prevenindo, desta forma, infecções fúngicas oportunistas, disseminação de fungos multidroga-resistentes e conseqüentemente uma diminuição no tempo, taxas de mortalidade e custos da internação hospitalar. Principalmente diante de descompensações sistêmicas importantes de doenças pouco conhecidas como demonstrado nesse levantamento realizado durante a pandemia da COVID 19.

8 REFERÊNCIAS

ALI, GA; HUSAIN, A; SALAH, H; GORAVEY, W. Trichosporon asahii fungemia and COVID-19 co-infection: An emerging fungal pathogen; case report and review of the literature. **IDCases**. V. 25, p 1-3. AUG 2021.

ARASTEHFAR, A; CARVALHO, A; VAN DE VEERDONK, FL; JENKS, JD; KOEHLER, P; KRAUSE, R; CONRELY, AO; PERLIN, D; LASS-FLÖRL, C; HOENIGL, M. COVID-19 Associated Pulmonary Aspergillosis (CAPA)-From Immunology to Treatment. **J Fungi (Basel)**. v.6, n.2, p. 91. JUN 2020.

ARASTEHFAR, A; LASS-FLÖR, C; GARCIA-RUBIO, R; DANESHNIA, F; ILKIT, M; BOEKHOUT, T; GABALDON, T; PERLIN, DS. The Quiet and Underappreciated Rise of Drug-Resistant Invasive Fungal Pathogens. **J Fungi (Basel)**. v. 6, n. 3, p. 138. AUG 2020.

ASCENCIO-MONTIEL, IJ; TOMÁS-LÓPEZ, JC; ÁLVAREZ-MEDINA, V; GILVELÁZQUEZ, LE; VEJA-VEJA, H; VARGAS-SÁNCHEZ, HR; CERVANTES-OCAMPO, M; VILLASÍS-KEEVER, MA; GONZÁLEZ-BONILLA, CR; DUQUE-MOLINA, C. A multimodal strategy to reduce the risk of hospitalization/death in ambulatory patients with COVID 19. **Arch Med Res**. v. 53, n. 3, p. 323-328. APR 2022.

AZHAR, EL; EL-KAFRAWY, SA; FARRAJ, SA; HASSAN, AM; AL-SAEED, MS; HASHEM, AM; MADANI, TA. Evidence for Camel-to-Human Transmission of MERS Coronavirus. **New Engl J Med**. v. 371, n. 14, p. 1359-1360. JUN 2014.

BEASLEY, K; PANACH, K; DOMINGUEZ, AR. Disseminated *Candida tropicalis* presenting with Ecthyma-Gangrenosum-like Lesions. **Dermatol Online J**. v. 22, n. 1, p. 13030. JAN 2016.

BELLANGER, AP; ROCCHI, S; BERCEANU, A; SCHERER, E; LAROSA, F; MILON, L. Positive quantitative PCR detecting *Fusarium solani* in a case of mixed invasive fungal disease due to Mucorales and *Fusarium solani*. Bone Marrow Transplant. v. 55, n. 5, p. 873-876. MAY 2020.

BENELLI, JL; BASSO, RP; GRAFULHA, TW; POESTER, VR; MUNHOZ, LS; MARTINS, KB; ZOGBI, HE; VON,GROLL, A; SEVERO, CB; STEVENS, CB; STEVENS, DA; XAVIER, MO. Fungal Bloodstream Co-infection by *Trichosporon asahii* in a COVID-19 Critical Patient: Case Report and Literature Review. **Mycopathologia**. v. 187, n. 4, p. 397-404. AUG 2022

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS): Guia de Vigilância Epidemiológica do COVID-19. Brasília, 2023

BRASIL. Agencia Nacional de Vigilância Sanitária. Critérios nacionais de infecções relacionadas a assistência a saúde. Brasília, 2009.

BRIKMAN, S; DORI, G; KASHER, S; YANOVSKAY, A; STRAUSS, M. *et al.* *Candida* Bloodstream Infection, a Dire Complication in Hospitalized COVID-19 Patients: Three Cases from a Single Center in Northern Israel. **Isr Med Assoc J**. v. 23, n. 10, p. 615-617. OCT 2021.

BRIONES-CLAUDETT, KH; BRIONES-CLAUDETT, MH; CORDOVA LOOR, FJ; MURILLO VASCONEZ, RA; RIVERA SALA, CDR *et al.* A 71-Year-Old Man From Ecuador With a History of Type 2 Diabetes Mellitus and Severe COVID-19 Pneumonia and Lung Cavitation Associated With Triple Infection With *Trichosporon Asahii*, *Klebsiella Pneumoniae*, and *Pseudomonas Aeruginosa*. **J Investig Med High Impact Case Rep**. v. 10, p. 1-6. JAN 2022.

BOURDICHON, F; CASAREGOLA, S; FARROKH, C; FRISVAD, JC; GERDS, ML; HAMMES, WP; HARNETT, J; HUYS, G; LAULUND, S; OUWEHAND, A; POWEL, LB; PRAJAPATI, JB; SETO, Y; TER SCHURE, E; VAN BOVEN, A; VANKERCKHOVEN, V; ZGODA, A; TUIJTELAARS, S; HANSEN, EB. Food fermentations: microorganisms with technological beneficial use. **Int J Food Microbiol**. v. 154, n. 3, p. 87-97. MAR 2012.

BROWN, GD; DENNING, DW; GOW, NA; LEVITZ, SM; NETEA, MG. *et al.* Hidden killers: human fungal infections. **Sci Transl Med**. v. 19, n. 4, p. 165. DEC 2019.

CANTER, RJ; LE, CT; BEERTHUIJZEN, JMT; MURPHY, WJ. Obesity as an immune-modifying factor in cancer. *Journal of leukocyte biology*. **J Leukoc Biol**. v. 104, n. 3, p. 487-497, 2018.

CORRÊA-JUNIOR, D; ANDRADE, IB; ALVES, V; ARAUJO, GRS; FRASES, S. Clinical Challenges of Emerging and Re-Emerging Yeast Infections in the Context of the COVID-19 Pandemic. **Microorganisms**. v. 10, n. 11, p. 2223. NOV 2022.

COLOMBO, AL; GUIMARAES, T. Candiduria: Uma abordagem clínica e terapêutica. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. V. 40, n. 3. P. 332-337. MAI-JUN 2007.

CHIURLO, M; MASTRANGELO, A; RIPA, M; SCARPELLINI, P. Invasive fungal infections in patients with COVID-19: a review on pathogenesis, epidemiology, clinical features, treatment, and outcomes. **New Microbiol**. v. 44, n. 2, p. 71-83. APR 2021.

CHOWDHARY, A; MEIS, JF; GUARRO, J; HOOG, GS; KATHURIA, S. *et al*. ESCMID and ECMM joint clinical Guidelines for the diagnosis and management of systemic phaeohyphomycosis: Diseases caused by black fungi. **Clin Microbiol Infect**. V. 20, N. 3, P.47-75. APR 2014.

CHOWDHARY, A; SHARMA, C; MEIS, JF. *Candida auris*: a rapidly emerging cause of hospital-acquired multidrug-resistant fungal infections globally. **PLoS Pathog**. v. 13, n. 5, p.1-10. MAY 2017.

CORNELY, AO; ALASTRUEY-IZQUIERDO, A; ARENZ, D; CHEN, SCA; DANNAOUI, E. *et al*. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. **Lancet Infect Dis**. v.9, n. 12, p. 405-421. DEC. 2019.

CRONYN, V; HOWARD, J; CHIANG, L; LE, L; TIMS-COOK, Z; GERTZ, AM. *Trichosporon asahii* urinary tract infection in a patient with severe COVID-19. **Case Rep Infect Dis**. v. 2021, p. 1-6. DEC 2021.

DADAR, M; TIWARI, R; KARTHIK, K; CHAKRABORTY, S; SHAHALI, Y; DHAMA, K. *Candida albicans* - Biology, molecular characterization, pathogenicity, and advances in diagnosis and control - An update. **Microb Pathog.** v. 117, p. 128-138. APR 2018.

DAVOODI, L; FAELI, L; MIRZAKHANI, R; JALALIAN, R; SHOKOHI, T; KERMANI, F. Catastrophic *Candida* prosthetic valve endocarditis and COVID-19 comorbidity: A rare case. **Curr Med Mycol.** v. 7, n. 2, p. 43-47. JUN 2021.

DE ALMEIDA JUNIOR, JN; DOI, AM; WATANABE, MJL; MALUF MM; CALDERON, CL; SILVA, M, *et al.* COVID-19-associated aspergillosis in a Brazilian referral centre: Diagnosis, risk factors and outcomes. **Mycoses.** v. 65, n. 4, p. 449-457. APR 2022.

DIAO, B; WANG, C; TAN, Y; CHEN, X; LIU, Y. *et al.* Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). **Front. Immunol.** v. 1, n. 11, p. 827. May. 2020.

DUARTE-OLIVEIRA, C; RODRIGUES, F; GONÇALVES, SM; GOLDMAN, GH; CARVALHO, A; CUNHA, C. The Cell Biology of the *Trichosporon*-Host Interaction. **Front Cell Infect Microbiol.** v.7, n. 7, p. 118. APR 2017.

DU, H; BING, J; HU, T; ENNIS, CL; NOBILE, CJ; HUANG, G. *Candida auris*: Epidemiology, biology, antifungal resistance, and virulence. **PLoS Pathog.** V. 16, N. 10, P. 1-18. OCT 2020.

GARCIA-VIDAL, C; SANJUAN, G; MORENO-GARCIA, E; PUERTA-ALCALDE, P; GARCIA-POUTON, N., *et al.* Incidence of co- infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. **Clin Microbiol Infect.** v. 27, n. 1, p. 83-88. JAN 2020.

GARNICA, M; ZAMBAO, N; MARTINS, J; FURATDO, P; FREITAS, AD. 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**, v.26, n. 1. JAN 2022.

GE, XY; HU, B; SHI, ZL. Bat coronaviruses. *Bats and Viruses: A New Frontier of Emerging Infectious Diseases*, First Edition. cap. 5 p. 127–155. 2015.

GOMAA, MR; EL RIFAY AS; SHEHATA, M; KANDEIL, A; NABIL KAMEL, M. *et al.* Incidence, household transmission, and neutralizing antibody seroprevalence of Coronavirus Disease 2019 in Egypt: Results of a community-based cohort.

PLOS Pathogens. v. 17, n 3. 2021.

HOCKOVÁ, B; RIAD, A; VALKY, J; SULAJOVA, Z; STEBEL, A; SLAVIK, R; BECKOVA, Z; KLUGAROVÁ, J; KLUGAR, M. Oral Complications of ICU Patients with COVID-19: Case-Series and Review of Two Hundred Ten Cases. **J Clin Med.** v.10, n. 4, p. 581. FEB 2021.

HUANG, C; WANG, Y; LI, X; REN, L; ZHAO, J; HU, Y; ZHANG, L; FAN, G; XU, J; GU, X; CHENG, Z; YU, T; XIA, J; WEI, Y; WU, W; XIE, X; YIN, W; LI, H; LIU, M; XIAO, Y; GAO, H; GUO, L; XIE, J; WANG, G; JIANG, R; GAO, Z; JIN, Q; WANG, J; CAO, B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **Lancet.** v. 395. 10223, p.497–506. FEB 2020.

JAMILLOUX, Y; HENRY, T; BELOT, A; VIEL, S; FAUTER, M; JAMMAL, E; WALZER, T; FRANÇOIS, B; SÈVE, P. Should we stimulate or suppress immune responses in COVID-19? Cytokine and anti-cytokine interventions. **Autoimmun Rev.** V. 19, N. 7 , P. 1-13. JUL 2020.

JONES, BA; GRACE, D; KOCK, R; ALONSO, S; RUSHTON, J; SAID, MY; MCKEEVER, D; MUTUA, F; YOUNG, J; MCDERMOTT, J; PFEIFFER, DU. Zoonosis emergence linked to agricultural intensification and environmental change. **Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.** v. 110, n. 21, p.8399–8404. MAY 2013.

LAHMER, T; KRIESCHER, S; HERNER, A; ROTHE, K; SPINNER, CD; SCHNEIDER, J; MAYER, U; NEUENHAHN, M; HOFFMANN, D; GEISLER, F; HEIM, M; SCHNEIDER, G; SCHIMID, RM; HUBER, W; RASCH, S. Invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients with severe COVID-19 pneumonia: Results from the prospective AspCOVID-19 study. **PLoS One.** v. 16, n. 3, p. 116. MAR 2021.

LANSBURY, L; BASKARAN, LB; LIM, WS. Co-infections in people with COVID19: a systematic review and meta-analysis. **J Infect.** V81, n 2, p. 266-275, Aug 2020.

LEE, N; ALLEN CHAN, KC; HUI, DS; NG, EKO; WU, A; CHIU, RWK; WONG, VWS; CHAN, PKSC; WONG, KT; WONG, E; COCKRAM, CS; TAM, JS; SUNG, JJY; LO, YMD. Effects of early corticosteroid treatment on plasma SARS-associated Coronavirus RNA concentrations in adult patients. **J Clin Virol.** v. 31, n 4, p.304-309. DEC.2004.

LEE, WG; SHIN, JH; UH, Y; KANG, MG; KIM, SH; PARK, KH; JANG, HC. First three reported cases of nosocomial fungemia caused by *Candida auris*. **J Clin Microbiol.** V. 49, N. 9, P. 3139-3142. SEP 2011.

KAYAASLAN, B; ESER, F; KAYA KALEM, A; BILGIC, Z; ASILTURK, D; HASANOGLU, I; AYHAM, M; TEZER TEKCE; ERDEM, D; TURAN, S; MUMCUOGLU, I; GUNER, R. Characteristics of candidemia in COVID-19 patients; increased incidence, earlier occurrence and higher mortality rates compared to non-COVID-19 patients. **Mycoses.** v.64, n. 9, p. 1083-1091. SEP 2021.

KAYAASLAN, B; ESER, F; KALEM, AK; BILGIC, Z; ASILTURK, D; HASANOGLU, I; AYHAN, M; TEKCE, Y; ERDEM, D; TURAN, S; MUMCUOGLU, I; GUNER, R. Characteristics of candidemia in compared to non-COVID-19 patients. **Mycoses.** v. 64, n. 9, p. 1083-1091. SEP 2021.

KAZAK, E; AKIN, H; ENER, B; SIGIRLI, D; OZKAN, Ö; GÜRCÜOGLU, E; YILMAZ, E; CELEBI, S; AKCAGLAR, S; AKALIN, H. An investigation of *Candida* species isolated from blood cultures during 17 years in a university hospital. **Mycoses.** V. 57, N. 10, P. 623-629. OCT 2014.

KHAN, S; LIU, J; XUE, M. Transmission of SARS-CoV-2, Required Developments in Research and Associated Public Health Concerns. **Front Med (Lausanne).** V. 9, n. 7, p. 310 JUN 2020.

MARINO, A.; CALVO, M.; TROVATO, L.; SCALIA, G.; GUSSIO, M.; CONSOLI, U.; CECCARELLI, M.; NUNNARI, G.; CACOPARDO, B. *Mucorales/Fusarium* Mixed Infection in Hematologic Patient with COVID-19 Complications: An Unfortunate Combination. **Pathogens.** v. 12, n. 2, p. 304. JAN 2023.

MARTINS, AC; PSALTIKIDIS, EM; DE LIMA, TC; FAGNANI, R; SCHREIBER,

AZ, et al. COVID-19 and invasive fungal coinfections: A case series at a Brazilian referral hospital. **J Mycol Med**. v. 31, n. 4, p. 1-5. JUL 2021.

MASTRANGELO, A; GERMINARIO, BN; FERRANTE, M; FRANGI, C; VOTI, RL; MUCCINI, C; RIPA, M. Candidemia in COVID-19 patients: incidence and characteristics in a prospective cohort compared to historical non-COVID-19 controls. **Clin Infect Dis**. V.73, N.9, P. e2838-e2839. NOV 2021.

MEDINA, N; SOTO-DREBRÁN, JC; SEIDEL, D; AKYAR, I; BADALI, H., *et al*. MixInYeast: A Multicenter study on mixed yeast infections. **J Fungi**. v.7, n. 1, p. 1-14. DEC 2020.

MEGRI, Y; ARASTEHFAR, A; BOEKHOUT, T; DANESHNIA, F; HÖRTNAGL, C; SARTORI, B; HAFEZ, A; PAN, W; LASS-FLÖRL, C; HAMRIOUI, B. *Candida tropicalis* is the most prevalent yeast species causing candidemia in Algeria: the urgent need for antifungal stewardship and infection control measures. **Antimicrob Resist Infect Control**. v. 7, n. 9, p. 50. APR 2020.

MENACHERY, VD; YOUNT JR, BL; DEBBINK, K; AGNIHOTHRAM, S; GRALINSKI, LE; PLANTE, JA; GRAHAM, RL; SCOBAY, T; GE, XY; DONALDSON, EF; LANZAVECCHIA, A; MARASCO, WA; SHI, ZL; BARIC, RS. A SARS-like cluster of circulating bat coronaviruses shows potential for human emergence. **Nature medicine**. v. 21, n. 12, p. 1508-1513. DEC 2015.

MEIRELLES, GSP. COVID-19: uma breve atualização para radiologistas. **Radiol Bras**. v. 53, n. 5, p. 320-328. Set 2020.

Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância à Saúde (SVS): Guia de vigilância Epidemiológica. <https://covid.saude.gov.br/>, acessado em 23 de Março de 2023.

MOORTHY, A; GAIKWAD, R; KRISHNA, S; HEGDE, R; TRIPATHI, KK; KALE, PG; RAO, PS; HALDIPUR, D; BONANTHAYA, K. SARS-CoV-2, uncontrolled diabetes and corticosteroids an unholy trinity in invasive fungal infections of the maxillofacial region? A retrospective, multi-centric analysis. **J Maxillo- fac Oral Surg**. V. 20, N. 3, P. 418-425. SEP 2021.

MUÑOZ, JF; GADE, L; CHOW, NA; LOPAREV, VN; JUIENG, P; BERKOW, EL; FARRER, RA; LITVINTSEVA, AP; CUOMO, CA. Genomic insights into multidrug-resistance, mating and virulence in *Candida auris* and related emerging species. **Nat Commun.** V. 9, N. 1, P. 1 -13. DEC 2018.

NEGRI, M; MARTINS, M; HENRIQUES, M; SVIDZINSKI, TI; AZEREDO, J; OLIVEIRA, R. Examination of potential virulence factors of *Candida tropicalis* clinical isolates from hospitalized patients. **Mycopathologia.** v. 169, n. 3, p. 175182. MAR 2010.

NOBREGA DE ALMEIDA, J; MORENO, L; FRANCISCO, EC; NORONHA MARQUES, G; MENDES, AV; BARBERINO, MG; COLOMBO, AL. Trichosporon asahii superinfections in critically ill COVID-19 patients overexposed to antimicrobials and corticosteroids. **Mycoses.** v. 64, n. 8, p. 817-822. AUG 2021.

OCHANI, R; ASAD, A; YASMIN, F; SHAIKH, S; KHALID, H; BATRA, S; SOHAIL, MR; MAHMOOD, SF; OCHANI, R; ARSHAD, MH; KUMAR, A; SURANI, S. COVID-19 pandemic: from origins to outcomes. A comprehensive review of viral pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic evaluation, and management. **Infez Med.** v. 29, n 1, p. 20-36, Mar 2021.

OLIVEIRA, MFA; TALVANI, A; ROCHA-VIEIRA, E. IL-33 in obesity: where do we go from here?. **Inflamm Res.** v.68, n.3, p. 185-194. MAR 2019.

PANACKAL, AA; LI, H; KONTOYANNIS, DP; MORI, M; PEREGO, CA; BOECKH, M; MARR, KA. Geoclimatic influences on invasive aspergillosis after hematopoietic stem cell transplantation. **Clin Infect Dis.** v. 50, n. 12, p. 15881597. JUN 2010.

PAPADIMITRIOU-OLIVGERIS, M; KOLONITSIOU, F; KEFALA, S; SPILIOPOULOU, A; ARETHA, D; BARTZAVALI, C; SIAPIKA, A; MARANGOS, M; FLIGOU, F. Increased incidence of candidemia in critically ill patients during the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) pandemic. **Braz J Infect Dis.** V. 26, n. 2, p. 102356. APR 2022.

PAPPAS, PG; KAUFFMAN, CA; ANDES, DR; CLANCY, CJ; MARR, KA; OSTROSKY-ZEICHNER; REBOLI, AC; SCHUSTER, MG; VAZQUEZ, JÁ;

WALSH, TJ; ZAOUTIS, TE; SOBEL, JD. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis. 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. **Clin Infect Dis**. v. 62, n. 4, p. e1–e50. FEB 2016.

PARK, M; THWAITES, RS; OPENSHAW, PJM. COVID-19: Lessons from SARS and MERS. **European Journal of Immunology**. v. 50, n. 3, p. 308-316. MAR 2020.

PATTERSON, TF; KIRKPATRICK, WR; WHITE, M; HIEMENZ, JW; WINGARD, JR; DUPONT, B; RINALDI, MG; STEVENS, DA; GRAYBILL, JR. Invasive aspergillosis. Disease spectrum, treatment practices, and outcomes. I3 Aspergillus Study Group. **Medicine (Baltimore)**. v. 79, n. 4, p. 250-260. JUL 2020.

PEMAN, J; RUIZ-GAITÁN, A; GARCIA-VIDAL, C; SALAVERT, M; RAMIREZ, P. *et al.* Fungal Co-Infection in COVID-19 Patients: Should We Be Concerned? **Rev. Iberoam. Micol**. v. 37, n. 2, p. 41-46. APR 2020.

PHARKJAKSU, S; BOONMEE, N; MITROANT, C; NGAMSKKULRUNGROJ, P. Immunopathogenesis of emerging *Candida auris* and *Candida haemulonii* strains. **J Fungi (Basel)**. v. 7, n. 9, p. 725. SEP 2021.

PRAKASH, H; CHAKRABARTI, A. Epidemiology of mucormycosis in India. **Microorganisms**. v. 9, n.3, p 1-12. MAR 2021.

R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. 2021. Retrieved from <https://www.R-project.org/>

RIAD, A; GOMAA, E; HOCKOVA, B; KLUGAR, M. Oral candidiasis of COVID-19 patients: Case report and review of evidence. **J Cosmet Dermatol**. v. 20, n. 6, p. 1580-1584, JUN 2021.

RICHARDSON, S; HIRSCH, JS; NARASIMHAN, M; CRAWFORD, JM; MCGINN, T; DAVIDSON, KW. *et al.* Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. **JAMA**. v. 323, n. 20, p. 2052-2059. MAY 2020.

RICHE, CVW; CASSOL, R; PASQUALOTTO, AC. Is the Frequency of Candidemia Increasing in COVID-19 Patients Receiving Corticosteroids? **J Fungi (Basel)**. v. 6, n. 4, p. 286. NOV 2020.

RIPA, M; GALLI, L; POLI, A; OLTOLINI, C; SPAGNUOLO, V. *et al.* Secondary infections in patients hospitalized with COVID-19: Incidence and predictive factors. **Clin. Microbiol. Infect.** v. 27, n. 3, p. 451 - 457. MAR 2021.

RHODES, J; ABDOLRASOULI, A; FARRER, RA; CUONO, CA; AANENSEN, DM; ARMSTRONG-JAMES, D; FISHER, MC; SCHELENZ, S. Genomic epidemiology of the UK outbreak of the emerging human fungal pathogen *Candida auris*. **Emerg Microbes Infect.** V. 7, N. 1, P 1- 12. MAR 2018.

RUIZ-GAITÁN, A; MORET, AM; TASIAS-PITARCH, M; ALEIXANDRE-LOPEZ, AL; MARTINEZ-MOREL, H., *et al.* An outbreak due to *Candida auris* with prolonged colonization and candidemia in a tertiary care European hospital. **Mycoses**. V. 61, N. 7, P. 498-505. JUL 2018.

RUHNKE, M; GROLL, AH; MAYSER, P; ULLMANN, AJ; MENDLING, W; HOF, H; DENNING, DW. Estimated burden of fungal infections in Germany. **Mycoses**. v.58, n. 5, p. 22-28. Oct 2015.

RUSSELL, CD; FAIRFIELD, CJ; DRAKE, TM; TURTLE, L; SEATON, RA. *et al.*, Co-infections, secondary infections, and antimicrobial use in patients hospitalised with COVID-19 during the first pandemic wave from the ISARIC WHO CCP-UK study: A multicentre, prospective cohort study. **Lancet Microbe**. v. 2, n. 8, p. 354 - 365. AUG 2021.

SACHIVKINA, N; PODOPRIGORA, I; BOKOV, D; Morphological characteristics of *Candida albicans*, *Candida krusei*, *Candida guilliermondii*, and *Candida glabrata* biofilms, and response to farnesol. **Vet World**. v. 14, n. 6, p. 1608-1614. JUN 2021.

SAIF, LJ. Animal coronaviruses: what can they teach us about the severe acute respiratory syndrome? **Rev Sci Tech**. v.23, n. 2, p. 643–660. AUG 2004

SANG, L; XI, Y; LIN, Z; PAN, Y; SONG, B; LI, CA., *et al.* Secondary infection in severe and critical COVID-19 patients in China: a multicenter retrospective study.

Ann Palliat Med. v. 10, n. 8, p. 8557-8570. AUG 2021.

Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia – AMB. Posicionamento da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM). Uso crônico de corticoide e COVID 19, Abril, 2020. available [https://www.who.int/newsroom/detail/16-06-2020-who-welcomes-preliminary-results-about](https://www.who.int/newsroom/detail/16-06-2020-who-welcomes-preliminary-results-about-dexamethasone-use-in-treating-critically-ill-covid-19-patients) dexamethasone-use-in-treating-critically-ill-COVID 19-patients (accessed 22Jun 2020)

SALEHI, S; ABEDI, A; BALAKRISHNAN, S; GHOLAMREZANEZHAD, A. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review of Imaging Findings in 919 Patients. **AJR Am J Roentgenol.** v. 215, n. 1, p. 87-93. JUL 2020.

SANG, L; XI, Y; LIN, Z; PAN, Y; SONG, B; LI, CA., *et al.* Secondary infection in severe and critical COVID-19 patients in China: a multicenter retrospective study. **Ann Palliat Med.** v. 10, n. 8, p. 8557-8570. AUG 2021.

SANYAOLU, A; OKORIE, C; MARINKOVIC, A; ABBASI, AF; PRAKASH, S; MANGAT, J; HOSEIN, Z; HAIDER, N; CHAN, J.. *Candida auris*: An Overview of the Emerging Drug-Resistant Fungal Infection. **Infect Chemother.** v. 54, n. 2, p. 236-246. JUN 2022.

SEAGLE, E; JACKSON, BR; LOCKHART, SR; GEORGACOPOULOS, O; NUNNALLY, NS. *et al.* The Landscape of Candidemia During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic. **Clin Infect Dis.** v. 74, n. 5, p. 802-811. MAR 2022

SEGRELLES-CALVO, G; DE S ARAUJO, GR; LLOPIS-PASTOR, E; CARRILLO, J; HERNÁNDEZ-HERNÁNDEZ, M., *et al.* *Candida* spp. co-infection in COVID-19 patients with severe pneumonia: Prevalence study and associated risk factors. **Respir Med.** v. 188, p. 106619. NOV 2021.

SEGRELLES-CALVO, G; ARAUJO, GRS; LLOPIS-PASTOR, E; FRASE'S, S. *Trichosporon asahii* as cause of nosocomial pneumonia in patient with COVID19: a triple co-infection. **Arch Bronconeumol.** v. 1, n. 57, p. 46–48. APR 2020.

SETIANINGRUM, F; RAUTEMAA-RICHARDSON, R; DENNING, DW. Pulmonary cryptococcosis: a review of pathobiology and clinical aspects. **Med Mycol.** v. 57, n. 2, p. 133-150. FEB 2019

SILVA, DL; LIMA, CM; MAGALHAES, VCR; BALTAZAR, LM; PERES, NTA., *et al.* A. Fungal and bacterial coinfections increase mortality of severely ill COVID19 patients. **J Hosp Infect.** v 113, p. 145-154. JUL 2021.

SINGH, AK; SINGH, R; JOSHI, SR; MISRA, A. Mucormycosis in COVID-19: a systematic review of cases reported worldwide and in India. **Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.** v. 15, n. 4, p. 1-7 APR 2021.

SHARMA, A; AHMAD FAROUK, L; LAL,SK. COVID-19: A Review on the Novel Coronavirus Disease Evolution, Transmission, Detection, Control and Prevention. **Viruses.** V. 13, n 2, p 1-25 JAN 2021.

SHARMA, S; CHAUDHARY, A; NAITHANI, M; NAITHANI, P; PRASHAR, S., *et al.* SARS-CoV-2: Insights from the Immunopathogenesis and Current Clinical Diagnosis and Therapeutic Strategies. **J Immunological Sci.** v.5, n. 2, p. 1-15. 2021

SHARON, V; EISEN, DB; FUNG, MA. Cutaneous septic emboli from *Candida tropicalis*. **Lancet Infect Dis.** V. 10, n. 9, p. 652. SEP 2010.

SHAUWVLIEGHE, AFDA; RIJNDERS, BJA; PHILIPS, N; VERWIJS, R; VANDERBEKE, L., *et al.* Invasive aspergillosis in patients admitted to the intensive care unit with severe influenza: a retrospective cohort study. **Lancet Respir Med.** v.6, n.10, p. 782–792. OCT 2018.

SONG, HD; TU, CC; ZHANG, GW; WANG, SY; ZHENG, K., *et al.* Cross-host evolution of severe acute respiratory syndrome coronavirus in palm civet and human. **Proc Natl Acad Sci U S A.** v.102, n. 7, p. 2430-2435. FEB 2005.

SONG, G; LIANG, G; LIU, W. Fungal Co-infections Associated with Global COVID-19 Pandemic: A Clinical and Diagnostic Perspective from China. **Mycopathologia.** V 185, n 4, p. 599-606, Aug 2020

THOMPSON LII, GR; CORNELLY, AO; PAPPAS, PG; PATTERSON, TF; HOENIGL, M; JENKS, JD; CLANCY, CL; NGUYEN, MH. Invasive Aspergillosis as an Under-recognized Superinfection in COVID-19. **Open Forum Infect Dis.** V. 7, N.7, P. 1-3. JUN 2020.

VIANELLO, M; JESUS, DFF; SAMPAIO, JM; DE OLIVEIRA, GM; LINCOPAN, N; ISHIDA, K. Possible Trichosporon asahii urinary tract infection in a critically ill COVID-19 patient. **Rev Iberoam Micol.**v. 39, n. 2, p. 54-56. JUN 2022.

VITALE, RG; AFELTRA, J; SEYEDMOUSAVI, S; GIUDICESSI, SL; ROMERO, SM. An overview of COVID-19 related to fungal infections: what do we know after the first year of pandemic? **Braz J Microbiol.** v.53, n. 2, p. 759-775. JUN 2022.

UMAKANTHAN, S; SAHU, P, RANADE, AV; BUKELO, MM; RAO, JS; ABRAHAO-MACHADO, LF; DAHAL, S; KUMAR, H; KV, D. Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). **Postgrad Med J.** v. 96, n. 1142, p. 753 – 758. DEC 2020.

World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID 19) Dashboard [WHO Coronavirus (COVID 19) Dashboard With Vaccination Data [Internet]; 2022. [cited March 25, 2022]. Available from: <https://covid19.who.int/>. Accessed June 30, 2022.)

Wickham H, Chang W. Programming with ggplot2. 2014. Retrieved from <https://cran.microsoft.com/snapshot/2015-01-packages/ggplot2/ggplot2.pdf>

ZAKI, AM; VAN BOHEEMEN, S; BESTEBROER, S; BESTEBROER, TM; OSTERHAUS, AD; FOUCHIER, RA. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. **New Engl J Med.** v. 367, n. 19, p. 1814-1820. FEB 2020.

ZOU, P; WANG, C; ZHENG, S; GUO, F; YANG, L; ZHANG, Y; LIU, P; SHEN, Y; WANG,Y; ZHANG, X; TANG, L; GAO, H; LI, L. Invasive Pulmonary Aspergillosis in Adults With Avian Influenza A (H7N9) Pneumonia in China: A Retrospective Study. **J Infect Dis.** V.221, N. 2, P. 193-197. MAR 2020.

APÊNDICE A – FORMULÁRIO DE CULTURAS FÚNGICAS

Ano da cultura

- 2019
- 2020
- 2021

Local da cultura

- CTI
- CTI COVID

Sítio de cultura

- Urina
- Aspirado traqueal
- Sangue • Outros

Resultado de cultura

- Positivo
- Negativo

Crescimento fúngico

- *C. albicans*
- *C. tropicalis*
- *C. glabrata*
- *C. krusei*

Outras espécies fungicas:

Crescimento fúngico com > 100.000 UFC

- *C. albicans*
- *C. tropicalis*
- *C. glabrata*
- *C. Krusei*

Outras espécies fungicas:

APÊNDICE B- DADOS DE PRONTUÁRIO

Idade

- 18 a 30 anos
- 31 a 50 anos
- 51 a 70 anos
- 71 a 90 anos
- 91 a 100 anos

Gênero

- Feminino
- Masculino

Demais comorbidades

- Câncer
- HIV
- COVID 19
- Diabetes
- Hipertensão
- Doença renal crônica

Resolução de internação

- Alta hospitalar
- Óbito

Tempo de internação em dias?

Uso de dispositivo invasivo?

- Sim
- Não

Qual dispositivo invasivo? •

Traqueostomia

- Intubação orotraqueal
- Cateter central ou periférico
- Sonda Nasoenteral ou nasogástrica
- Sonda vesical de demora

Uso de antibiótico

- Sim
- Não

Qual antibiótico?**Uso de corticoesteróide?**

- Sim
- Não

Qual corticoesteróide?**Tempo de uso do corticoesteróide em dias?**

ANEXO A – AUTORIZAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA EM SERES HUMANOS CEP/UFMS

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: PREVALÊNCIA DE INFECÇÕES FÚNGICAS EM PACIENTES COM COVID 19:
UM ESTUDO COMPARATIVO PRÉ PANDEMICO VERSUS
TRANSPANDEMICO

Pesquisador: Aline Bergman de Souza Herculano

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 63203322.0.0000.0021

Instituição Proponente:FUNDACAO UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio



Continuação do Parecer: 5.769.307

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.769.307

Apresentação do Projeto:

A pandemia do novo coronavírus (SARS-CoV-2), teve seus primeiros casos no final do ano de 2019 e apesar da imunização instituída na maioria da população, muitos casos ainda são descritos no final de 2021. De origem incerta, sua principal característica é sua rápida disseminação, comprometimento pulmonar severo, sem predileção por gênero, raça ou faixa etária, porém com predileção para pacientes com comorbidades sistêmicas preexistentes. Diante da severidade dos sintomas e de seu complexo tratamento, alguns pacientes tornam-se imunossuprimidos devido à terapia instituída, o que propicia a instalação e desenvolvimento de infecções oportunistas como as fúngicas. Objetivo: Descrever se houve um aumento de crescimento fúngico utilizando as culturas de material coletado nos pacientes internados na UTI se houve crescimento de fungos raros e o prognóstico dos pacientes que desenvolveram infecção fúngica durante o tratamento da COVID 19. Material e métodos: Serão coletados resultados de exames de cultura para fungo, de pacientes internados na UTI adulta nos anos de 2019, 2020 e 2021, período pré pandemia da COVID 19 e, de pacientes internados na UTI COVID nos anos de 2020 e 2021. Dentre os dados coletados estão: cultura positiva para fungo, tipo de fungo localizado, sitio de coleta de material para análise e se os pacientes que apresentaram cultura positiva para fungo obtiveram alta hospitalar ou foram a óbito. (texto da pesquisadora)

Objetivo da Pesquisa:

Endereço:	Av. Costa e Silva, s/nº - Pioneiros e Prédio das Pró-Reitorias e Hércules Maymone e 1º andar		
Bairro:	Pioneiros	CEP:	70.070-900
UF:	MS	Município:	CAMPO GRANDE
Telefone:	(67)3345-7187	Fax:	(67)3345-7187
		E-mail:	cepconep.propp@ufms.br



Continuação do Parecer: 5.769.307

Objetivo Primário: Expressar o aumento de infecções acometidas por fungos em pacientes internados em centros de terapia intensiva de um hospital de ensino em Campo Grande Mato Grosso do Sul. Correlacionar o aumento de infecções fúngicas com o estado imunossuprimido dos pacientes com COVID **Objetivo Secundário:** Expor a importância de cuidados assistenciais preventivos no intuito de diminuir o desenvolvimento desse tipo de infecção ou de infecção com microorganismo multidroga resistente. Descrever alterações extra e intra orais em pacientes em tratamento para COVID 19, imunossuprimidos pelo tratamento, coinfectados por espécies de Candida, no intuito de oferecer esclarecimentos e medidas de prevenção ao desenvolvimento dessa infecção oportunista. (texto da pesquisadora)

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Os riscos dessa pesquisa são mínimos como: exposição dos cuidados assistenciais das equipes dos setores analisados. Não haverá qualquer despesa para participar do estudo e os indivíduos que tiverem seus dados coletados não receberão pagamento para participar deste estudo. **Benefícios:** O principal benefício dessa pesquisa será demonstrar o aumento de infecções fúngicas oportunistas em pacientes em estado imune já comprometido pela Covid 19 que necessitaram utilizar dispositivos invasivos e que fizeram uso de medicações antimicrobianas e corticoesteroides de forma empírica e prolongada. Melhorar a qualidade da assistência e diminuir o uso empírico e prolongado de medicações que possam favorecer o aumento e o desenvolvimento de uma resistência fúngica, assim como a colonização de espécies fúngicas multirresistentes. (texto da pesquisadora) O CEP entende que há o risco de quebra de sigilo, devido ao acesso a dados sensíveis do participante sem o seu consentimento. Este risco foi minimizado mediante à apresentação de TCLE aos participantes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um projeto de mestrado acadêmico pelo PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO, NÍVEL MESTRADO, EM SAÚDE E DESENVOLVIMENTO DA REGIÃO CENTRO OESTE DA FACULDADE DE MEDICINA FAMED/UFMS.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Endereço:	Av. Costa e Silva, s/nº - Pioneiros ç Prédio das Pró-Reitorias ç Hércules Maymoneç ç 1º andar		
Bairro:	Pioneiros	CEP:	70.070-900
UF:	MS	Município:	CAMPO GRANDE
Telefone:	(67)3345-7187	Fax:	(67)3345-7187
		E-mail:	cepconep.propp@ufms.br



Continuação do Parecer: 5.769.307

Foram apresentados: 1) informações básicas da pesquisa 2) projeto detalhado 3) termo de compromisso para a utilização de dados de prontuários 4) folha de rosto 5) anuência da Diretora da Faculdade de Ciências Farmacêuticas Alimentos e Nutrição (FACFAN) 6) declaração de responsabilidade orçamentária 7) termo de compromisso para a utilização de informações de

Página 02 de

banco de dados 8) orçamento da pesquisa 9) cronograma da pesquisa 10) carta resposta 11) TCLE

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto está de acordo com a Res CNS/MS 466/12 e encontra-se APROVADO.

Considerações Finais a critério do CEP:

CONFIRA AS ATUALIZAÇÕES DISPONÍVEIS NA PÁGINA DO CEP/UFMS

1) Regimento Interno do CEP/UFMS

Disponível em: <https://cep.ufms.br/novo-regimento-interno/>

2) Calendário de reuniões

Disponível em <https://cep.ufms.br/calendario-de-reunioes-do-cep-2022/>

3) Etapas do trâmite de protocolos no CEP via Plataforma Brasil

Disponível em: <https://cep.ufms.br/etapas-do-tramite-de-protocolos-no-cep-via-plataformabrasil/>

4) Legislação e outros documentos:

Endereço:	Av. Costa e Silva, s/nº - Pioneiros ç Prédio das Pró-Reitorias ç Hércules Maymone ç 1º andar		
Bairro:	Pioneiros	CEP:	70.070-900
UF:	MS	Município:	CAMPO GRANDE
Telefone:	(67)3345-7187	Fax:	(67)3345-7187
		E-mail:	cepconep.propp@ufms.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DO
MATO GROSSO DO SUL -
UFMS



Continuação do Parecer: 5.769.307

Resoluções do CNS.

Norma Operacional nº001/2013.

Portaria nº2.201 do Ministério da Saúde.

Cartas Circulares da Conep.

Resolução COPP/UFMS nº240/2017.

Outros documentos como o manual do pesquisador, manual para download de pareceres, pendências frequentes em protocolos de pesquisa clínica v 1.0, etc. Disponíveis em:

<https://cep.ufms.br/legislacoes-2/>

5) Informações essenciais do projeto detalhado

Disponíveis em: <https://cep.ufms.br/informacoes-essenciais-projeto-detalhado/>

6) Informações essenciais – TCLE e TALE

Página 03 de

Disponíveis em: <https://cep.ufms.br/informacoes-essenciais-tcle-e-tale/>

- Orientações quanto aos Termos de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e aos Termos de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE) que serão submetidos por meio do Sistema Plataforma Brasil versão 2.0.
- Modelo de TCLE para os participantes da pesquisa versão 2.0.
- Modelo de TCLE para os responsáveis pelos participantes da pesquisa menores de idade e/ou legalmente incapazes versão 2.0.

7) Biobancos e Biorrepositórios para armazenamento de material biológico humano

Endereço:	Av. Costa e Silva, s/nº - Pioneiros ç Prédio das Pró-Reitorias ç Hércules Maymoneç ç 1º andar		
Bairro:	Pioneiros	CEP:	70.070-900
UF:	MS	Município:	CAMPO GRANDE
Telefone:	(67)3345-7187	Fax:	(67)3345-7187
		E-mail:	cepconep.propp@ufms.br



Continuação do Parecer: 5.769.307

Disponível em: <https://cep.ufms.br/biobancos-e-biorrepositorios-para-material-biologicohumano/>

8) Relato de caso ou projeto de relato de caso?

Disponível em: <https://cep.ufms.br/662-2/>

9) Cartilha dos direitos dos participantes de pesquisa

Disponível em: <https://cep.ufms.br/cartilha-dos-direitos-dos-participantes-de-pesquisa/>

10) Tramitação de eventos adversos

Disponível em: <https://cep.ufms.br/tramitacao-de-eventos-adversos-no-sistema-cep-conep/>

11) Declaração de uso de material biológico e dados coletados

Disponível em: <https://cep.ufms.br/declaracao-de-uso-material-biologico/>

12) Termo de compromisso para utilização de informações de prontuários em projeto de pesquisa

Disponível em: <https://cep.ufms.br/termo-de-compromisso-prontuarios/>

13) Termo de compromisso para utilização de informações de banco de dados

Disponível em: <https://cep.ufms.br/termo-de-compromisso-banco-de-dados/>

DURANTE A PANDEMIA CAUSADA PELO SARS-CoV-2, CONSIDERAR:

Solicitamos aos pesquisadores que se atentem e obedeçam às medidas de segurança adotadas pelo locais de pesquisa, pelos governos municipais e estaduais, pelo Ministério da Saúde e pelas



UNIVERSIDADE FEDERAL DO
MATO GROSSO DO SUL -
UFMS



Continuação do Parecer: 5.769.307

demais instâncias do governo devido a excepcionalidade da situação para a prevenção do contágio e o enfrentamento da emergência de saúde pública de importância internacional decorrente do coronavírus (Covid-19).

As medidas de segurança adotadas poderão interferir no processo de realização das pesquisas envolvendo seres humanos. Quer seja no contato do pesquisador com os participantes para coleta de dados e execução da pesquisa ou mesmo no processo de obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido-TCLE e Termo de Assentimento Livre e Esclarecido-TALE, incidindo sobre o cronograma da pesquisa e outros. Orientamos ao pesquisador na situação em que tenha seu projeto de pesquisa aprovado pelo CEP e em decorrência do contexto necessite alterar seu cronograma de execução, que faça a devida “Notificação” via Plataforma Brasil, informando alterações no cronograma de execução da pesquisa.

SE O PROTOCOLO DE PESQUISA ESTIVER PENDENTE, CONSIDERAR:

Cabe ao pesquisador responsável encaminhar as respostas ao parecer de pendências por meio da Plataforma Brasil em até 30 dias a contar a partir da data de emissão do Parecer Consubstanciado. As respostas às pendências devem ser apresentadas e descritas em documento à parte, denominado CARTA RESPOSTA, além do pesquisador fazer as alterações necessárias nos documentos e informações solicitadas. Ressalta-se que deve haver resposta para cada uma das pendências apontadas no parecer, obedecendo a ordenação deste. Para apresentar a Carta Resposta o pesquisador deve usar os recursos “copiar” e “colar” quando for transcrever as pendências solicitadas e as respostas apresentadas na Carta, como também no texto ou parte do texto que será alterado nos demais documentos. Ou seja, deve manter a fidedignidade entre a pendência solicitada e o texto apresentado na Carta Resposta e nos documentos alterados.

Para que os protocolos de pesquisa sejam apreciados nas reuniões definidas no Calendário, o pesquisador responsável deverá realizar a submissão com, no mínimo, 15 dias de antecedência. Observamos que os protocolos submetidos com antecedência inferior a 15 dias serão apreciados na reunião posterior. Confira o calendário de reuniões de 2022, disponível no link: <https://cep.ufms.br/calendario-de-reunioes-do-cep-2022/> Observar se o atendimento as solicitações remeterá a necessidade de fazer adequação no cronograma da pesquisa, de modo

Endereço:	Av. Costa e Silva, s/nº - Pioneiros ç Prédio das Pró-Reitorias ç Hércules Maymoneç ç 1º andar		
Bairro:	Pioneiros	CEP:	70.070-900
UF:	MS	Município:	CAMPO GRANDE
Telefone:	(67)3345-7187	Fax:	(67)3345-7187
		E-mail:	cepconep.propp@ufms.br



Continuação do Parecer: 5.769.307

que a etapa de coleta de informações dos participantes seja iniciada somente após a aprovação por este Comitê.

Página 05 de

SE O PROTOCOLO DE PESQUISA ESTIVER NÃO APROVADO, CONSIDERAR:

Informamos ao pesquisador responsável, caso necessário entrar com recurso diante do Parecer Consubstanciado recebido, que ele pode encaminhar documento de recurso contendo respostas ao parecer, com a devida argumentação e fundamentação, em até 30 dias a contar a partir da data de emissão deste parecer. O documento, que pode ser no formato de uma carta resposta, deve contemplar cada uma das pendências ou itens apontados no parecer, obedecendo a ordenação deste. O documento (CARTA RESPOSTA) deve permitir o uso correto dos recursos “copiar” e “colar” em qualquer palavra ou trecho do texto do projeto, isto é, não deve sofrer alteração ao ser “colado”.

Para que os protocolos de pesquisa sejam apreciados nas reuniões definidas no Calendário, o pesquisador responsável deverá realizar a submissão com, no mínimo, 15 dias de antecedência.

Observamos que os protocolos submetidos com antecedência inferior a 15 dias serão apreciados na reunião posterior. Confira o calendário de reuniões de 2022, disponível no link: <https://cep.ufms.br/calendario-dereunioes-do-cep-2022/>

EM CASO DE APROVAÇÃO, CONSIDERAR:

Endereço:	Av. Costa e Silva, s/nº - Pioneiros ç Prédio das Pró-Reitorias ç Hércules Maymone ç ç 1º andar		
Bairro:	Pioneiros	CEP:	70.070-900
UF:	MS	Município:	CAMPO GRANDE
Telefone:	(67)3345-7187	Fax:	(67)3345-7187
		E-mail:	cepconep.propp@ufms.br



Continuação do Parecer: 5.769.307

É de responsabilidade do pesquisador submeter ao CEP semestralmente o relatório de atividades desenvolvidas no projeto e, se for o caso, comunicar ao CEP a ocorrência de eventos adversos graves esperados ou não esperados. Também, ao término da realização da pesquisa, o pesquisador deve submeter ao CEP o relatório final da pesquisa. Os relatórios devem ser submetidos através da Plataforma Brasil, utilizando-se da ferramenta de NOTIFICAÇÃO.

Informações sobre os relatórios parciais e final podem acessadas em [https://cep.ufms.br/relatorios-parciais-e](https://cep.ufms.br/relatorios-parciais-e-final/)

-final/

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
----------------	---------	----------	-------	----------

Página 06 de

Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1996070.pdf	02/10/2022 19:45:54		Aceito
Outros	CartarespostaCEPNovo.pdf	02/10/2022 19:45:04	Aline Bergman de Souza Herculano	Aceito
Cronograma	Cronogramadeexecucao02.pdf	02/10/2022 19:40:22	Aline Bergman de Souza Herculano	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projetodepesquisamestrado2.pdf	02/10/2022 19:36:25	Aline Bergman de Souza Herculano	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMODECONSENTIMENTOLIVREEE SCLARECIDONovo.pdf	02/10/2022 19:33:27	Aline Bergman de Souza Herculano	Aceito

Endereço: Av. Costa e Silva, s/nº - Pioneiros e Prédio das Pró-Reitorias e Hércules Maymone e 1º andar
Bairro: Pioneiros **CEP:** 70.070-900
UF: MS **Município:** CAMPO GRANDE
Telefone: (67)3345-7187 **Fax:** (67)3345-7187 **E-mail:** cepconep.propp@ufms.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DO
MATO GROSSO DO SUL -
UFMS



Continuação do Parecer: 5.769.307

Declaração de concordância	prontuario.pdf	08/09/2022 21:11:59	Aline Bergman de Souza Herculano	Aceito
Folha de Rosto	folha.pdf	08/09/2022 20:59:41	Aline Bergman de Souza Herculano	Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	Cartadeanuencia.pdf	08/09/2022 20:59:23	Aline Bergman de Souza Herculano	Aceito
Declaração de Pesquisadores	declaracao.pdf	08/09/2022 20:53:18	Aline Bergman de Souza Herculano	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	Banco.pdf	08/09/2022 20:49:26	Aline Bergman de Souza Herculano	Aceito
Orçamento	Orcamento.pdf	01/09/2022 20:19:02	Aline Bergman de Souza Herculano	Aceito

Situação do Parecer: Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CAMPO GRANDE, 22 de Novembro de 2022

Assinado por:

Juliana Dias Reis Pessalacia
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Costa e Silva, s/nº - Pioneiros e Prédio das Pró-Reitorias e Hércules Maymone e 1º andar
Bairro: Pioneiros **CEP:** 70.070-900
UF: MS **Município:** CAMPO GRANDE
Telefone: (67)3345-7187 **Fax:** (67)3345-7187 **E-mail:** cepconep.propp@ufms.br

**ANEXO B - Carta de anuência da Gerência de ensino e pesquisa do Hospital
Universitário Maria Aparecida Pedrossian HUMAP/UFMS/EBSERH**

https://sei.ebserh.gov.br/sei/documento_consulta_externa.php?id_acess...



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO MARIA APARECIDA PEDROSSIAN DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL

Avenida Senador Filinto Muller, nº 355 - Bairro Vila Ipiranga
Campo Grande-MS, CEP 79080-190
- [hp://humap-ufms.ebserh.gov.br](http://humap-ufms.ebserh.gov.br)

**Carta - SEI nº 47/2023/UGPESQ/SGPITS/GEP/HUMAP-UFMS-
EBSEH**

Campo Grande, *data da assinatura eletrônica.*

1 **CARTA DE ANUÊNCIA**

Conforme Resolução nº 61 de 20 de julho de 2022, publicada em Boletim de Serviço nº 446 de 28 de julho de 2022, informo para os devidos fins e efeitos legais, que projeto de pesquisa
2 **“PREVALÊNCIA DE INFECÇÕES FÚNGICAS EM PACIENTES COM COVID 19 EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA DE UM HOSPITAL DE ENSINO: UM ESTUDO COMPARATIVO PRÉ PANDÊMICO VERSUS TRANSPANDÊMICO”**, sob a responsabilidade do Pesquisador Principal **ALINE BERGMAN DE SOUZA HERCULANO**, foi avaliado pelo Colegiado Executivo do HumapUFMS e aprovado por meio da Resolução nº 66 de 19 de abril de 2023, publicada em Boletim de Serviço Nº 511 de 19 de abril de 2023.

Declaro ainda conhecer e cumprir as orientações e determinações fixadas na Resolução nº 466, de 12 de dezembro de

2012, do Conselho Nacional de Saúde e demais legislações complementares.

No caso do não cumprimento, por parte do pesquisador, das determinações éticas, legais e impostas por este documento, a Unidade de Gestão da Pesquisa tem a liberdade de retirar a anuência a qualquer momento da pesquisa sem penalização alguma.

Considerando que esta instituição tem condição para o desenvolvimento deste projeto, fica autorizado o prosseguimento da tramitação de submissão e execução do projeto nos termos propostos mediante a plena aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) competente.

O acesso às dependências do Humap-UFMS, bem como à consulta e/ou coleta de dados, inclusive prontuários, relatórios e afins, somente serão autorizadas após o envio do Parecer Consubstanciado de Aprovação do CEP a esta Unidade de Gestão da Pesquisa, via Sistema Rede Pesquisa.

É obrigatório que o Humap-UFMS seja mencionado em todas as produções científicas geradas a partir do projeto. O sistema Rede Pesquisa deverá ser atualizado de acordo com o cronograma apresentado, informando sobre o andamento da pesquisa. Os produtos gerados deverão ser anexados para informar a conclusão do projeto e alimentar o Repositório do Humap-UFMS.

3 of 2 5/20/2023, 7:23 PM SEI/SEDE - 29348059 - Carta - SEI

https://sei.ebserh.gov.br/sei/documento_consulta_4_externa.php?id

 Documento assinado eletronicamente por **Paula de Oliveira Serafin**,
Unidade, em

Paula de Oliveira Serafin, Chefe de

Chefe de



24/04/2023, às 16:24, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º,

[Decreto nº 8.5, 3d9e 8 de outubro d1e5 2. 0](#)

A autenticidade deste documento pode ser verificada no endereço <https://www.tcn.br/portal/verificacao> utilizando o código de verificação **2934805** e o código CRC **CA 6**.

Referência: Processo nº 23538.006827/2023 - 69SEI nº 29348059

Atenciosamente,