



ASPERGILOSE PULMONAR ASSOCIADA À COVID-19

PULMONARY ASPERGILLOSIS ASSOCIATED WITH COVID-19

Aline Gotin da Silva¹

Mario Rene Sibut Mares de Souza²

Resumo

No contexto da pandemia do COVID-19, um dos problemas enfrentados pelos profissionais de saúde são as coinfeções. Um dos principais problemas são as semelhanças clínicas e radiológicas que os pacientes com infecção por *Aspergillus* e COVID-19 apresentam. Portanto, este trabalho tem como objetivo identificar os fatores e incidência de coinfeções por *Aspergillus* em pacientes com COVID-19 por meio de uma revisão de literatura. As doenças fúngicas invasivas podem apresentar alta mortalidade, porém, são menos frequentes que as infecções de superfície. As estimativas de mortalidade por fungos invasores são de aproximadamente um milhão e meio de pessoas. Uma das razões para a alta mortalidade de pacientes com infecção fúngica se deve a um diagnóstico difícil, onde os pacientes podem apresentar diferentes tipos de características clínicas. Além disso, outra dificuldade está no tratamento dessas infecções. Em relação aos pacientes com COVID-19, um dos motivos que podem levar à coinfeção por *Aspergillus* é um sistema imunológico enfraquecido, devido ao dano aos linfócitos. Por meio desta revisão de literatura, foi possível observar que a incidência de aspergilose variou de 5% a 19,4%, porém, os estudos tinham critérios diagnósticos diferentes. Assim, o conhecimento dessa coinfeção pelos profissionais de saúde é importante, pois a demora no diagnóstico pode aumentar a chance de óbito do paciente.

Palavras-chave: COVID-19. Coinfeção. Aspergilose. *Aspergillus*.

Abstract

In the context of the COVID-19 pandemic, one of the problems faced by health professionals is coinfections. One of the main problems is the clinical and radiological similarities that patients with *Aspergillus* infection and COVID-19 present. Therefore, this work aims to identify the factors and incidence of *Aspergillus* co-infections in patients with COVID-19 through a literature review. Invasive fungal diseases can have a high mortality, but are less frequent than surface infections. Estimates of mortality from invasive fungi are approximately one and a half million people. One of the reasons for the high mortality of patients with fungal infection is due to a difficult diagnosis, where patients can present different types of clinical features. In addition, another difficulty is in the treatment of these infections. Regarding patients with COVID-19, one of the reasons that can lead to aspergillus coinfection is a weakened immune system, due to damage to lymphocytes. Through this literature review, it was possible to observe that the incidence of aspergillosis ranged from 5% to 19.4%, however, the studies had different diagnostic criteria. Thus, knowledge of this co-infection by health professionals is important, as the delay in diagnosis can increase the chance of death of the patient.

Keywords: COVID-19, coinfection, aspergillosis and *aspergillus*.

1 Acadêmica do curso de Biomedicina da Universidade Tuiuti do Paraná (Curitiba, PR); Endereço para correspondência: alinegotin@hotmail.com

2 Docente do curso de Biomedicina da Universidade Tuiuti do Paraná (Curitiba, PR); Endereço para correspondência: mario.rene@utp.br



1 Introdução

O coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2) é um vírus de RNA de fita simples de sentido positivo, é a causa da doença de coronavírus 2019 (COVID-19). O coronavírus foi identificado pela primeira vez em Wuhan, China em dezembro de 2019, sendo declarado como pandemia pela Organização da saúde (OMS) em 30 de março de 2020. O coronavírus é uma doença altamente infecciosa, podendo apresentar-se desde uma infecção assintomática até formas mais graves, levando a uma resposta imune excessiva (RAHMAN *et al.*, 2021; YÜCE, 2021).

Em unidades de terapia intensiva, as coinfeções fúngicas por espécies de *Aspergillus* e *Candida* representam um grande problema para os pacientes, podendo levar a um aumento da taxa de mortalidade. A semelhança das manifestações clínicas e radiológicas também são problemas enfrentados pelos profissionais de saúde (PAKZAD, 2002).

O objetivo deste trabalho é identificar os fatores e incidência associados à coinfeção por aspergilose.

2 Metodologia

O levantamento bibliográfico foi realizado durante o período de fevereiro a dezembro de 2022 por meio de buscas nas bases de dados PubMed, SCIELO, LILACS e Google Acadêmico. Os descritores utilizados para a busca foram: “*Aspergillus*”, “aspergillosis”, “aspergillosis”, “COVID-19”, “SARS-CoV-2”. Para os critérios de inclusão, foram selecionados artigos com pacientes com diagnóstico positivo de COVID-19 e coinfeção por *Aspergillus*, publicados em inglês ou português durante o período de 2020-2022. Foram excluídos artigos sobre coinfeções bacterianas, parasitárias e virais. Os artigos em preprints e os artigos que não estavam dentro dos objetivos do estudo também foram excluídos.

3 Discussão

3.1 *Aspergillus spp.*

O *Aspergillus* foi descrito pela primeira vez pelo padre e botânico Antonio Micheli, onde recebeu esse nome pela semelhança de sua estrutura reprodutiva assexuada (conidióforo) formadora de esporos com o aspergillum (utensílio utilizado para borrifar água benta) (GIBBONS; ROKAS, 2013).

O gênero *Aspergillus* é caracterizado pela formação de fiáides em forma de frasco ou cilíndricas em uma ou duas fileiras na superfície de uma vesícula na ponta de um conidióforo. Os conídios são caducifólios e globosos e variam em cor (SUGUI, 2014).

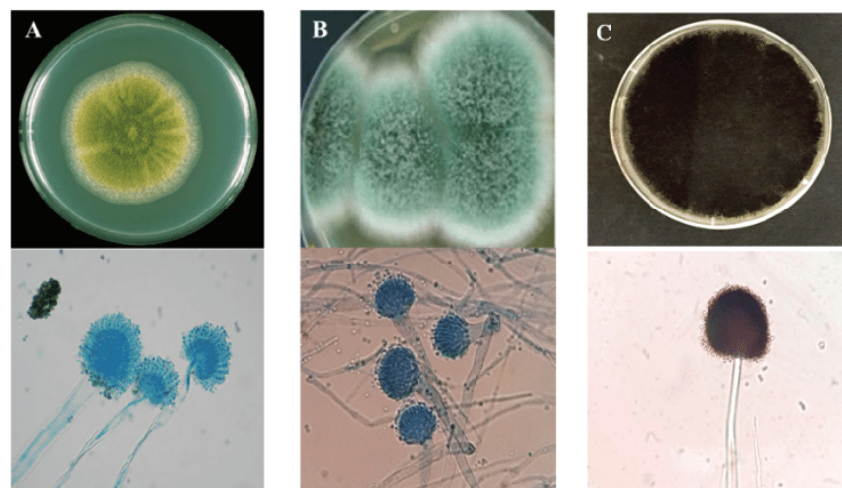


Figura 01. Morfologia da macrocolônia de: (A) *Aspergillus flavus*; (B) *Aspergillus fumigatus*; e (C) *Aspergillus niger* em ágar Sabouraud Dextrose (imagens superiores) e suas microcolônias em ágar slide (imagens inferiores).
Fonte: ROZALIYANI *et al.*, 2021.

As espécies de *Aspergillus* são encontradas em todo o mundo, são conhecidas por destruir alimentos, produzir micotoxinas e são frequentemente relatadas como patógenos humanos e animais. Certas espécies de *Aspergillus* são usadas na biotecnologia para produzir vários metabólitos, como antibióticos, ácidos orgânicos, drogas ou enzimas, ou como reagentes em muitas fermentações de alimentos. A classificação e identificação de *Aspergillus* é baseada em características fenotípicas, mas nas últimas décadas têm sido fortemente influenciada por características taxonômicas moleculares e químicas (SAMSON, 2014).

A aspergilose pode ser definida como uma infecção ou doença causada por um fungo do gênero *Aspergillus*. O *Aspergillus* é um fungo filamentosso ambiental que pode causar infecções em humanos, levando a reações alérgicas, infecções pulmonares crônicas e infecções agudas com risco de vida. Os conídios (esporos assexuados) produzidos por *Aspergillus* são facilmente dispersos no solo e no ar. A aspergilose geralmente ocorre por inalação de conídios em hospedeiros suscetíveis. Existem aproximadamente 250 espécies de *Aspergillus*, sendo conhecidas 40 espécies que podem causar infecção em humanos. A principal espécie responsável pela doença humana é o *Aspergillus fumigatus* (BARTON, 2013; JENKS; HOENIGL, 2018).

Embora a incidência de infecções fúngicas invasivas seja menor que a de infecções de superfície, as doenças invasivas estão associadas a altas taxas de mortalidade. As infecções fúngicas invasivas são responsáveis por aproximadamente um milhão e meio de mortes a cada ano, sendo 90% dessas mortes causadas pelos gêneros *Cryptococcus*, *Candida*, *Aspergillus* e *Pneumocystis* (BROWN, 2012).

O diagnóstico e o tratamento das infecções fúngicas graves são difíceis devido à grande variedade de manifestações clínicas apresentadas pelos pacientes. Além das dificuldades de realizar um diagnóstico sensível e específico, a alta mortalidade também está relacionada à gravidade das



comorbidades. Desta forma, o atraso no diagnóstico contribui para o tratamento tardio, levando a uma piora do prognóstico (GIACOMAZZI, 2016; DESOUBEAUX, 2014).

A aspergilose afeta mais de 14 milhões de pessoas em todo o mundo, com mais de 4 milhões de casos de aspergilose broncopulmonar alérgica. Estima-se que a aspergilose pulmonar crônica afete aproximadamente 3 milhões de pessoas em todo o mundo. A aspergilose invasiva tem uma incidência global relatada de 200.000 casos e uma taxa de mortalidade associada de 30-80%, esse número foi recentemente atualizado para mais de 300.000 casos. Cerca de 15% a 20% dos pacientes com leucemia morrem de pneumonia fúngica causada por *Aspergillus* spp. Além disso, a aspergilose pulmonar invasiva também é a doença fúngica mais cara no ambiente hospitalar devido à sua prevalência e tratamento caro (BONGOMIN *et al.*, 2017; GAGO; DENNING; BOWYER, 2019; LATGÉ, 2019).

A resposta pulmonar inicial às espécies fúngicas é impulsionada pelo potencial antifúngico do epitélio pulmonar. As células epiteliais pulmonares formam a primeira linha de defesa do hospedeiro durante as interações com *Aspergillus*. Os conídios de *Aspergillus* podem ser inalados e interagir com as células epiteliais alveolares, porém, devido à depuração mucociliar, a maioria dos conídios não entra em contato com as células epiteliais alveolares. Desta forma, a camada de muco no epitélio ciliado aprisiona o fungo e inverte a direção. A secreção de muco, surfactantes e peptídeos antimicrobianos e células imunes especializadas são mecanismos que ajudam a eliminar fungos (GAGO; DENNING; BOWYER, 2019; LATGE, 2019).

A aspergilose pulmonar pode ser dividida em aspergilose pulmonar invasiva (aguda e crônica), aspergilose semi-invasiva, aspergiloma pulmonar ou aspergilose broncopulmonar alérgica. Cerca de 10% dos casos de infecções broncopulmonares são causados por *A. flavus* (RUDRAMURTHY *et al.*, 2019).

A aspergilose invasiva é uma preocupação crescente de saúde pública devido à ampla gama de pacientes diagnosticados, à insensibilidade dos diagnósticos e à alta taxa de mortalidade que pode chegar a 94%. *A. fumigatus* é a causa mais comum de doença pulmonar invasiva seguida por *A. flavus* e *A. terreus*. A incidência de aspergilose em pacientes submetidos a transplante de medula óssea pode chegar a 10% a 20% e, nos últimos 13 anos, a incidências de aspergilose invasiva quadruplicou. A aspergilose invasiva é encontrada principalmente nos pulmões, mas pode se espalhar para outros órgãos. Os sintomas podem incluir tosse, hemoptise, dispneia, dor torácica, lesões cutâneas ou sintomas neurológicos. Além disso, pacientes com neutropenia, onde há crescimento principalmente angiovascular, e pacientes não neutropênicos, onde há crescimento principalmente invasivo das vias aéreas, podem diferir em sinais e sintomas, achados radiológicos e no desempenho do teste. A febre é mais frequente em pacientes neutropênicos do que em pacientes não neutropênicos. Em relação aos pacientes não neutropênicos, tosse e dor torácica são menos frequentes. A aspergilose invasiva ocorre em pessoas imunocomprometidas, incluindo pacientes com AIDS, pacientes com neutropenia, pacientes em uso prolongado de corticosteróides e receptores de transplante em uso de medicamentos anti-rejeição. Outros pacientes suscetíveis



a aspergilose invasiva incluem pacientes de UTI com condições pulmonares subjacentes, como doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) ou asma (JENKS; HOENIGL, 2018; GAGO; DENNING; BOWYER, 2019; LASS-FLÖRL, 2019; VUOGN; WAYMACK, 2021).

A aspergilose broncopulmonar alérgica (ABPA) afeta principalmente pacientes com asma ou fibrose cística e é caracterizada por sintomas inespecíficos, incluindo expectoração crônica, sibilos, hemoptise, perda de peso e febre. Na aspergilose broncopulmonar alérgica, a inflamação pulmonar é caracterizada por infiltrados pulmonares e bronquiectasias, onde os fungos invadem os pulmões e desencadeiam uma resposta linfocitária que ativa uma cascata de citocinas inflamatórias levando à sensibilização. Assim, as reações de hipersensibilidade resultam na liberação de altos níveis de IgE no soro (RUSSO *et al.*, 2020).

A aspergilose pulmonar crônica pode acometer pacientes imunocompetentes que apresentam alterações estruturais pulmonares, sendo os principais sintomas observados são perda de peso, tosse crônica produtiva, hemoptise e cavidades na fotografia de tórax. (RUSSO *et al.*, 2020).

A aspergilose pulmonar crônica é uma doença pulmonar lentamente destrutiva causada principalmente por *A. fumigatus*, aspergilose pulmonar crônica também pode ser causada por outras espécies de *Aspergillus*. Essa síndrome é caracterizada por cavitação progressiva, fibrose e espessamento pleural. A aspergilose pulmonar crônica ocorre principalmente em pacientes com estrutura pulmonar alterada, por exemplo, em pacientes com doença cavitante subjacente. Nesses pacientes, o *Aspergillus fumigatus* pode colonizar e crescer em uma cavidade e danificar o parênquima circundante. O desenvolvimento e a apresentação clínica da aspergilose pulmonar crônica variam muito. A aspergilose pulmonar crônica pode progredir para uma forma grave, como a aspergilose pulmonar fibrosante crônica, ou para uma forma menos grave, como o aspergiloma, em que o paciente apresenta uma cavidade pulmonar que contém hifas de *Aspergillus*. Os fatores de risco para o desenvolvimento de aspergiloma incluem pacientes com infecções micobacterianas tuberculosas e não tuberculosas, pacientes com aspergilose broncopulmonar alérgica, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), transplante de pulmão, infecções recorrentes do trato respiratório inferior e sarcoidose, que também podem desenvolver aspergiloma. (GAGO; DENNING; BOWYER, 2019; LATGÉ, 2019; RUSSO *et al.*, 2020).

O diagnóstico de aspergilose requer histopatologia, citopatologia ou confirmação microscópica direta de infiltração tecidual. Ao exame microscópico, a presença de hifas septadas ramificadas é altamente sugestiva de aspergilose invasiva, entretanto, outros fungos também podem apresentar essa morfologia (CADENA; THOMPSON; PATTERSON, 2021).

A obtenção de amostras por meio de procedimentos invasivos pode ser difícil, principalmente em pacientes pediátricos. Como resultado, surgiram testes diagnósticos não invasivos para pacientes com alto risco de aspergilose. O teste GM detecta o açúcar galactomanano (um polissacarídeo da parede celular de *Aspergillus*) no plasma dos pacientes, e a sensibilidade (44-90%) deste teste depende do estado imunológico do paciente (FERREIRA *et al.*, 2015; CADENA; THOMPSON; PATTERSON, 2021).



O diagnóstico de aspergilose é considerado um desafio porque os métodos diagnósticos atuais carecem de sensibilidade e especificidade ou levam muito tempo para fornecer um resultado clinicamente útil. Outro motivo para complicação do diagnóstico é o fato que os fungos podem ser tanto colonizadores quanto patógenos. A detecção de *Aspergillus* no escarro não indica necessariamente infecção e as manifestações clínicas são inespecíficas. Deve-se ter cuidado ao interpretar culturas de superfície, testes de antígeno, reação em cadeia da polimerase (PCR), anticorpos e metabólitos fúngicos. O exame direto ou cultura de locais estéreis é o padrão-ouro, mas os testes diagnósticos convencionais podem ser insensíveis e positivos tardios. Como resultado, uma ênfase crescente é colocada no uso de métodos moleculares e detecção de antígenos (LASS-FLÖRL, 2019).

Em relação aos medicamentos, drogas antifúngicas como posaconazol, voriconazol, itraconazol e equinocandina melhoraram significativamente as opções terapêuticas para o tratamento da aspergilose invasiva. Embora o resultado clínico favorável nos pacientes seja amplamente influenciado pelo início precoce do tratamento eficaz com medicamentos antifúngicos. Portanto, o diagnóstico é importante para determinar o tratamento antifúngico adequado, dose e duração da terapia (ZOU *et al.*, 2012).

3.2 COVID-19

Os coronavírus são uma grande família de vírus comumente encontrados em humanos e muitas espécies diferentes de animais. Os coronavírus humanos comuns geralmente causam infecções do trato respiratório superior. Em infecções causadas pelo SARS-CoV-2, existe uma alta mortalidade em grupos com doenças crônicas, como diabetes (RAHMAN *et al.*, 2021).

O SARS-CoV-2 pertence à subfamília Orthocoronaavirinae da família Coronaviridae e ao gênero Betacoronavirus da ordem Nidovirales. Os coronavírus contêm quatro proteínas baseadas em estrutura: espinha (S), que desempenha o papel mais importante na ligação, fusão e entrada do vírus, envelope (E), membrana (M) e nucleocapsídeo (N) (RAHMAN *et al.*, 2021).

O principal sistema orgânico afetado pelo vírus é o sistema respiratório, mas pode afetar outros sistemas orgânicos diretamente ou pela ação da resposta imune do hospedeiro. O SARS-CoV-2, agente causador do COVID-19, ao invadir um hospedeiro humano, primeiro se replica no revestimento epitelial das vias aéreas superiores (nariz e garganta) e depois viaja para os pulmões, onde ocorre a replicação do vírus. Vírus que causa viremia transitória. O vírus usa o receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) como sua principal via de entrada nas células. A ACE2 é abundante na mucosa do trato respiratório, células endoteliais vasculares, coração, intestino e rim. Após entrar nas células, o vírus se replica mais rapidamente nas células-alvo e induz disfunção epitelial e endotelial generalizada, levando a uma resposta inflamatória exponencial que produz grandes quantidades de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias. A ativação de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias leva à ativação e migração de neutrófilos, levando à característica tempestade de citocinas (MEHTA *et al.*, 2021).



3.3 Coinfecção por *Aspergillus* em pacientes com COVID-19

A exposição a certas espécies de fungos, como *A. fumigatus*, é uma importante causa de mortalidade e morbidade em pacientes com neutropenia grave ou imunossupressão. A aspergilose invasiva é mais provável de ocorrer em pacientes imunocomprometidos devido a fatores de risco. Por outro lado, há pacientes que desenvolvem aspergilose invasiva sem outros fatores de risco. Os principais fatores de risco para aspergilose invasiva incluem neutropenia prolongada (tipicamente > 7 dias), terapia com corticosteroides em altas doses a longo prazo, transplante de órgãos, especialmente transplante de medula óssea com doença do enxerto contra o hospedeiro (GVHD) e disfunção hereditária dos neutrófilos, por exemplo, granulomatose crônica (LASS-FLOERL, 2019; RASILLA *et al.*, 2022).

No que diz respeito à pandemia de COVID-19, um número crescente de pacientes com pneumonia por SARS-CoV-2 e desconforto respiratório está sendo diagnosticado com aspergilose. A prevalência de aspergilose associada à COVID-19 (CAPA) varia de 3% a 33%. Essas diferenças podem ser atribuídas a diferentes avaliações clínicas, métodos diagnósticos e critérios definidos para aspergilose pulmonar associada ao COVID-19 (RASILLA *et al.*, 2022).

Dellière *et al.* (2021) relatam que 193 amostras respiratórias de 108 pacientes com COVID-19 foram enviadas ao departamento de micologia, sendo que a incidência de aspergilose pulmonar nestes pacientes foi de 19,4% (21/108). Neste estudo, também foram relatados fatores associados à coinfecção por *Aspergillus*, como o uso de azitromicina.

Enquanto em um estudo coorte, White *et al.* (2021) relatam uma incidência de aspergilose associada à COVID-19 de 14,1%, entretanto, devido às limitações do estudo, os autores sugerem que a incidência de CAPA pode estar subestimada. Em relação os fatores de risco, observou-se nestes pacientes uma condição respiratória crônica subjacente e o uso de corticosteroides.

Em outro estudo coorte realizado em março e agosto de 2020 com pacientes em ventilação mecânica com COVID-19, Permpalung *et al.* (2022) descrevem que a incidência de CAPA variou de 5% a 10% com base nas definições utilizadas. Também foi observado que estes pacientes apresentavam fatores de risco como doenças pulmonares, hepáticas e oncológicas. Os pacientes com CAPA tiveram uma maior gravidade da doença em relação aos pacientes sem CAPA.

Em pacientes com COVID-19, a má depuração de conídios causada por um defeito na imunidade pulmonar primária ou na defesa secundária leva à germinação de conídios em morfotipos de hifas, levando à inflamação das vias aéreas e possível invasão pulmonar. Devido aos danos nos linfócitos, particularmente células B, células T e células NK, causados pela infecção por SARS-CoV-2, o sistema imunológico fica comprometido. Assim, a coinfecção por fungos como *Aspergillus* spp. e *Candida* spp. pode ocorrer devido à diminuição da função linfocitária e imunológica do paciente com COVID-19. Além disso, esses pacientes podem receber imunomoduladores para tratar a COVID-19, como dexametasona, baricitinibe, tocilizumabe, entre outros. Outros motivos para o desenvolvimento de aspergilose são as múltiplas intervenções, como ventilação mecânica,



antibióticos de amplo espectro, nutrição parenteral e cateteres venosos centrais (NEUFELD, 2020; MARR *et al.*, 2021; SILVA, 2021; CADENA; THOMPSON; PATTERSON, 2021).

Conclusão

Diante do exposto, verificou-se que a incidência de aspergilose associada ao COVID-19 variou de 5% a 19,4%. Fatores como ventilação mecânica, antibióticos, corticoides, doenças pulmonares subjacentes influenciam para o desenvolvimento desta coinfeção. Um dos obstáculos no diagnóstico da coinfeção é a não especificidade dos sintomas e também a dificuldade nos exames radiológicos. Assim, o conhecimento sobre a coinfeção por aspergilose é necessário para que o diagnóstico seja feito em estágio inicial da doença, uma vez que uma coinfeção por *Aspergillus* pode aumentar a gravidade da COVID-19.

Referências

- BARTON, Richard C. Laboratory diagnosis of invasive aspergillosis: from diagnosis to prediction of outcome. *Scientifica*, v. 2013, p. 1-29, 2013.
- BONGOMIN, Felix *et al.* Global and multi-national prevalence of fungal diseases—estimate precision. *J. Fungi*, v. 3, n. 57, p. 1-29, 2017.
- BROWN, Gordon D. *et al.* Hidden killers: human fungal infections. *Science translational medicine*, v. 4, n. 165, p. 1-9, 2012.
- CADENA, Jose; THOMPSON, George R.; PATTERSON, Thomas F. Aspergillosis: Epidemiology, diagnosis, and treatment. *Infectious Disease Clinics*, v. 35, n. 2, p. 415-434, 2021.
- DELLIÈRE, Sarah *et al.* Risk factors associated with COVID-19-associated pulmonary aspergillosis in ICU patients: a French multicentric retrospective cohort. *Clinical Microbiology and Infection*, v. 27, n. 5, p. 790.e1-790.e5, 2021.
- DESOUBEAUX, Guillaume; BAILLY, É.; CHANDENIER, J. Diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis: updates and recommendations. *Medecine et maladies infectieuses*, v. 44, n. 3, p. 89-101, 2014.
- FERREIRA, Alisson Brandão *et al.* Diagnosis of invasive aspergillosis: Application of Polymerase Chain Reaction Techniques (PCR) and Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for Detection of Galactomannan (EIA-GM®). *Rev Med Minas Gerais*, v. 25, n. 3, p. 378-384, 2015.
- GAGO, Sara; DENNING, David W.; BOWYER, Paul. Pathophysiological aspects of *Aspergillus* colonization in disease. *Medical mycology*, v. 57, n. S2, p. S219-S227, 2019.
- GIACOMAZZI, Juliana *et al.* The burden of serious human fungal infections in Brazil. *Mycoses*, v. 59, n. 3, p. 145-150, 2016.
- GIBBONS, John G.; ROKAS, Antonis. The function and evolution of the *Aspergillus* genome. *Trends in microbiology*, v. 21, n. 1, p. 14-22, 2013.
- JENKS, Jeffrey D.; HOENIGL, Martin. Treatment of aspergillosis. *J. Fungi*, v. 4, n. 98, p. 1-17, 2018.
- KOSMIDIS, Chris; DENNING, David W. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Thorax*, v. 70, n. 3, p. 270-277, 2015.
- LASS-FLÖRL, Cornelia. How to make a fast diagnosis in invasive aspergillosis. *Medical mycology*, v. 57, n. S2, p. S155-S160, 2019.



LATGÉ, Jean-Paul; CHAMILOS, Georgios. *Aspergillus fumigatus* and Aspergillosis in 2019. *Clinical microbiology reviews*, v. 33, n. 1-75, 2019.

MARR, Kieren A. *et al.* Aspergillosis complicating severe coronavirus disease. *Emerging infectious diseases*, v. 27, n. 1, p. 18-25, 2021.

MEHTA, Om Prakash *et al.* Coronavirus disease (COVID-19): comprehensive review of clinical presentation. *Frontiers in Public Health*, v. 8, p. 1-9, 2021.

NEUFELD, Paulo Murillo. A COVID-19 e o diagnóstico da aspergilose pulmonar invasiva. *RBAC*, v. 52, n. 2, p. 173-185, 2020.

PAKZAD, Reza *et al.* Worldwide prevalence of microbial agents' coinfection among COVID-19 patients: A comprehensive updated systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, v. 36, n. 1, p. 1-13, 2022.

PERMPALUNG, Nitipong *et al.* Coronavirus disease 2019–associated pulmonary aspergillosis in mechanically ventilated patients. *Clinical Infectious Diseases*, v. 74, n. 1, p. 83-91, 2022.

RASILLA, Teresa Peláez-García de La *et al.* COVID-19 Associated Pulmonary Aspergillosis (CAPA): Hospital or Home Environment as a Source of Life-Threatening *Aspergillus fumigatus* Infection? *J. Fungi*, v. 8, n. 316, p. 1-13, 2022.

RAHMAN, Sayeeda *et al.* Epidemiology, pathogenesis, clinical presentations, diagnosis and treatment of COVID-19: a review of current evidence. *Expert review of clinical pharmacology*, v. 14, n. 5, p. 601-621, 2021.

ROZALIYANI, Anna *et al.* Molecular typing and antifungal susceptibility study of *Aspergillus* spp. in intensive care unit (ICU) patients in Indonesia. *The Journal of Infection in Developing Countries*, v. 15, n. 07, p. 1014-1020, 2021.

RUDRAMURTHY, Shivaprakash M. *et al.* Invasive aspergillosis by *Aspergillus flavus*: epidemiology, diagnosis, antifungal resistance, and management. *J. Fungi*, v. 5, n. 3, p. 1-23, 2019.

RUSSO, Alessandro *et al.* Pulmonary aspergillosis: an evolving challenge for diagnosis and treatment. *Infectious Diseases and Therapy*, v. 9, n. 3, p. 511-524, 2020.

SAMSON, R. A. *et al.* Phylogeny, identification and nomenclature of the genus *Aspergillus*. *Studies in mycology*, v. 78 p. 141-173, 2014.

SILVA, Danielle L. *et al.* Fungal and bacterial coinfections increase mortality of severely ill COVID-19 patients. *Journal of Hospital Infection*, v. 113, p. 145-154, 2021.

SUGUI, Janyce A. *et al.* *Aspergillus fumigatus* and related species. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, v. 5, n. 2, p. 1-17, 2015.

VUONG, Michaelia Fosses; WAYMACK, James R. Aspergillosis. *StatPearls*, 2022.

Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482241/> >. Acesso em: 02/05/2022.

WHITE, P. L. *et al.* A national strategy to diagnose coronavirus disease 2019–associated invasive fungal disease in the intensive care unit. *Clinical Infectious Diseases*, v. 73, n. 7, p. e1634-e1644, 2021.

YÜCE, Meral; FILIZTEKIN, Elif; ÖZKAYA, Korin Gasia. COVID-19 diagnosis—a review of current methods. *Biosensors and Bioelectronics*, v. 172, p. 1-15, 2021.

ZOU, Mingxiang *et al.* Systematic review and meta-analysis of detecting galactomannan in bronchoalveolar lavage fluid for diagnosing invasive aspergillosis. *PLOS ONE*, v. 7, n. 8, p. 1-12, 2012.