

GERÊNCIA:

Executiva de Vigilância em Saúde

GERÊNCIA OPERACIONAL:

Vigilância Epidemiológica

NÚCLEO:

Doenças e Agravos Transmissíveis

NOTA TÉCNICA Nº 02 - DIA 08 DE JULHO DE 2021

Assunto: Infecções fúngicas invasivas associadas a Covid-19**1. Infecções Fúngicas Invasivas Associadas a COVID-19**

Os fungos são organismos que podem causar micoses sistêmicas, com via de infecção variada, pode produzir manifestações cutâneas, subcutâneas ou sistêmicas, conforme porta de entrada e disseminação no hospedeiro^{9,10}.

No contexto da pandemia, várias publicações científicas têm alertado a comunidade de saúde sobre a ocorrência de infecções fúngicas em pacientes portadores de formas graves da COVID-19, em particular aqueles que demandam cuidados intensivos por períodos prolongados. Nesse rol, destaca-se a candidemia, a aspergilose invasiva e mucormicose.

1.1 Aspergilose Pulmonar**1.1.1 Definição**

Doença infecciosa causada por fungos do gênero *Aspergillus*, normalmente encontrado disperso no ambiente, especialmente em construções e reformas em geral. A principal forma de contrair se dá por via inalatória. A aspergilose é fortemente influenciada pela condição imunológica do hospedeiro e pela intensidade de exposição a propágulos infectantes. Os pacientes com depressão acentuada do sistema imunológico podem evoluir com aspergilose pulmonar invasiva (API) com rápida progressão do processo para insuficiência respiratória e óbito. No contexto da COVID-19 a API tem sido o principal relato nos achados científicos^{7,10}.

1.1.2 Manifestações Clínicas

As manifestações clínicas iniciais da Aspergilose se apresentam de forma muito inespecífica e como a maioria dos pacientes com aspergilose pulmonar invasiva encontra-se gravemente imunocomprometido, na maioria dos casos, a identificação da doença costuma ser um achado tardio. No entanto, a Aspergilose Pulmonar Associada a COVID-19 tem sido bastante relatada em diversos estudos e sua evolução têm corroborado com o agravamento da insuficiência respiratória e aumento da letalidade em pacientes graves com COVID-19^{7,10}.

Sendo assim, deve-se considerar como **definição de caso para a Aspergilose Pulmonar Associada à COVID (APAC)** quando:

Paciente que apresente insuficiência respiratória refratária, apesar de receber todo o suporte recomendado para pacientes críticos, incluindo antibioticoterapia apropriada e os achados nos exames de imagem apresentem lesão pulmonar compatível (cavitação, nódulos, condensações), e **qualquer um** dos achados clínicos a seguir^{7,9,10}:

- Febre refratária por mais de 3 dias ou uma nova febre após um período de defervescência de mais de 48 horas durante uso de antibioticoterapia;
- Piora da insuficiência respiratória, apesar da antibioticoterapia e suporte ventilatório (por exemplo, taquipneia, tipo de padrão respiratório ou aumento das necessidades de oxigênio).
- Dor pleurítica, atrito pleural e/ou hemoptise.

Atenção: As imagens radiológicas podem mostrar padrões inespecíficos, múltiplos nódulos, consolidações, cavitações, derrames pleurais, opacidades em vidro fosco, opacidades em árvore em brotamento e atelectasia. O "sinal do halo" típico, associado com API em pacientes neutropênicos, é raramente visto em pacientes imunocompetentes. A traqueobronquite por *Aspergillus*, representada por placas ou úlceras no epitélio traqueobrônquico que são visualizadas apenas pela broncoscopia, pode ocorrer na ausência de pneumonia e alterações radiológicas por esse agente⁷.

1.2 Mucormicose**1.2.1.1 Definição**

A mucormicose, é uma doença causada por fungos pertencentes a ordem Mucorales. Acomete principalmente pessoas com diabetes mellitus descompensada e indivíduos com outros fatores de risco à exemplo de doenças malignas, receptores de transplantes, terapia com corticosteroides e neutropenia, podendo desenvolver-se em vítimas de trauma,

GERÊNCIA:

Executiva de Vigilância em Saúde

GERÊNCIA OPERACIONAL:

Vigilância Epidemiológica

NÚCLEO:

Doenças e Agravos Transmissíveis

queimaduras e desastres naturais por implantação do fungo na lesão. Frequentemente o diagnóstico é tardio e difícil, apresentando elevada morbidade e mortalidade^{3,4}.

1.2.1.2 Manifestações clínicas

A mucormicose pode se apresentar de diversas formas, principalmente nas formas:

- Rino-órbito-cerebral (nariz, olhos e cabeça): edema facial unilateral, cefaleia, congestão nasal ou sinusal, lesões necróticas invasivas no nariz e no palato, com deslocamento para o globo ocular, dor e febre;

- Pulmonar: febre, tosse dor no peito e falta de ar;

- Gastrointestinal: dor abdominal, náusea e vômito;

- Cutânea: bolhas ou úlceras, áreas necróticas, dor, calor, vermelhidão ou inchaço ao redor da ferida;

- Disseminada: sintomas diversos que dependem da condição clínica, porém estão relacionados à mucormicose⁵.

Apesar de comumente associada a pacientes em cetoacidose diabética ou com diabetes mal controlada, portadores de neoplasias, transplantados, grandes queimados, a mucormicose também pode ocorrer em pacientes sem fator predisponente aparente, e alguns estudos recentes tem relatado casos associados a COVID-19 em pacientes com e sem diabetes mellitus¹⁰.

Portanto, deve-se considerar como **definição de caso suspeito para a Mucormicose Associada à COVID** quando:

Paciente independente de doença de base associada, com diagnóstico de forma moderada a grave da COVID19, que fez uso de corticoide e evolui durante ou posterior ao quadro de COVID-19 com quadro de sinusite aguda/subaguda com imagem mostrando sinusite e ao menos UM dos sinais a seguir:

- Precoces: dor aguda e localizada (incluindo dor com irradiação para olho), febre, comprometimento do estado geral, dor facial intensa;

- Tardios: úlcera nasal com exsudato negro, sangramento nasal, edema de face, assimetrias, dor ocular, ptose palpebral, alterações visuais, amaurose, congelamento de movimentos oculares, hematomas e necrose ao redor do nariz. Há possibilidade de extensão da micose para o seio paranasal, para barreiras ósseas, incluindo órbita e palato, podendo ainda acometer sistema nervoso central, com formação de abscesso cerebral.

Nas formas pulmonares, algumas alterações radiológicas podem ajudar a suspeitar de mucormicose como sinal do halo reverso na Tomografia Computadorizada de tórax, múltiplos nódulos pulmonares e derrame pleural. Vale a pena salientar que o sinal radiológico do halo reverso não é exclusivo da mucormicose, podendo ocorrer em outras situações clínicas, a exemplo da paracoccidioidomicose⁶.

1.3 Candidemia

1.3.1.1 Definição

São infecções hematogênicas causadas pelo fungo do gênero *Candida*. Existem pelo menos vinte espécies de *Candida* que causam doenças em humanos. São reconhecidamente responsáveis pelas principais causas de sepse tardia e apresentam elevadas taxas de morbidade e mortalidade, particularmente em pacientes que demandam cuidados de terapia intensiva por períodos prolongados, submetidos a procedimentos médicos invasivos, e/ou imunodeprimidos⁷.

Os pacientes com as formas graves da COVID-19, que demandam longa internação, representam grupos de risco para candidemia.

1.3.1.2 Manifestações clínicas

O padrão clínico mais frequente de apresentação de candidemia em adultos consiste apenas em febre não responsiva aos antibióticos em pacientes de risco. A febre pode ter início insidioso, sem envolvimento importante do estado geral, ou apresentar-se subitamente, acompanhada de calafrios, mialgia, taquicardia e hipotensão. Eventualmente, alguns pacientes evoluem com hipotermia e outras evidências de sepse¹⁰.

GERÊNCIA:

Executiva de Vigilância em Saúde

GERÊNCIA OPERACIONAL:

Vigilância Epidemiológica

NÚCLEO:

Doenças e Agravos Transmissíveis

Pacientes com candidíase hematogênica podem apresentar três padrões de manifestações da infecção: candidemia, candidíase disseminada aguda e candidíase disseminada crônica.

A candidemia deve ser suspeitada e investigada em pacientes com COVID-19, com mais de 7-10 dias de internação, e que evoluam com sinais clínicos de sepse, apesar de antibioticoterapia.

1.3.1.3 Diagnóstico

Pela característica fulminante, o diagnóstico precoce é a chave para a redução da morbidade e dos índices de letalidade, no entanto, diante da suspeita clínica, não se deve esperar o resultado dos exames para iniciar o tratamento.

Em alguns casos, os sintomas são semelhantes aos da COVID-19, incluindo febre, tosse e falta de ar, portanto o diagnóstico laboratorial é necessário para determinar se o paciente apresenta deterioração clínica progressiva, apenas devido ao SARS-CoV-2 e suas complicações, pela infecção fúngica ou ambas.

O tipo de exame indicado para diagnóstico das infecções fúngicas em suspeita está relacionado no quadro abaixo, e as instruções para coleta, armazenamento e encaminhamento de amostras para o laboratório de referência podem ser consultadas no anexo desta nota técnica, bem como o fluxo para envio ao LACEN-PB.

Quadro 1 – Exames para diagnóstico de infecções fúngicas associada a COVID-19^{7,8,9,10}

	Aspergilose	Mucormicose	Candidemia
Hemocultura	Não se aplica	Não se aplica	Coletar dois pares de sangue total, preferencialmente, antes da introdução do antifúngico. Cateteres vasculares com suspeita de infecção do sítio de inserção devem ser removidos de forma asséptica e enviados para cultura (5 cm distais) junto com a coleta das hemoculturas.
Deteção de antígeno específico	Não é um exame específico para o diagnóstico de infecções por Aspergilose, mas biomarcador que sinaliza se há fungos em material biológico suspeito. Galactomanana sérica positiva	Não se aplica	Não é um exame específico para o diagnóstico de infecções por Candida, mas biomarcador que sinaliza se há fungos em material biológico suspeito. Dosagem do beta-D-glucano
Exame de Imagem	Presença de sinal do halo e sinal do crescente de ar	Sinal do halo invertido; Múltiplos nódulos pulmonares; Pansinusite concomitante	Não se aplica
Histopatológico*	Coletar amostra de acordo com o sítio da infecção. A biopsia pulmonar é o padrão ouro.	Coletar amostra de acordo com o sítio da infecção. O exame direto pode ser realizado como triagem.	

*Culturas positivas podem significar apenas colonização, mas podem conduzir à doença invasiva subsequente.

GERÊNCIA:

Executiva de Vigilância em Saúde

GERÊNCIA OPERACIONAL:

Vigilância Epidemiológica

NÚCLEO:

Doenças e Agravos Transmissíveis

2. Tratamento

O tratamento das infecções fúngicas invasivas pode envolver o uso de antifúngicos e a necessidade de medidas cirúrgicas, conforme esquema disposto no quadro 2, no entanto, é importante lembrar que, independentemente da estratégia terapêutica escolhida, como se tratam de infecções oportunistas, a recuperação da resposta imunológica do paciente é fundamental para o bom prognóstico do tratamento. Neste contexto, o controle da doença de base e remoção de imunossupressores são medidas importantes para oferecer melhor chance de sucesso terapêutico aos pacientes.

Quadro 2 - Protocolos estabelecidos pelo Ministério da Saúde para o tratamento das infecções fúngicas abordadas no presente documento⁷

Infecção Fúngica	Tratamento	Observação
Candidemia (incluindo <i>C. auris</i>)	<p>1ª escolha – Equinocandina</p> <ul style="list-style-type: none"> - Caspofungina: dose de ataque 70mg, seguida de 50mg/dia, EV - Micafungina: dose de 100mg/dia, EV - Anidulafungina: dose de ataque de 200mg, seguida de 100mg/dia <p>Em caso de refratariedade às equinocandinas, indisponibilidade das drogas ou resistência a outras drogas, está indicada uma das formulações lipídicas de Anfotericina B.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anfotericina B lipossomal: dose de 3mg/kg/dia, EV - Complexo lipídico de Anfotericina B: dose de 5mg/kg/dia, EV. 	O tratamento deverá ser mantido por 2 semanas após a negativação de hemoculturas seriadas e resolução dos sintomas atribuídos à candidemia. Havendo melhora clínica e negativação de hemoculturas (geralmente após 5 a 7 dias), sendo o isolado sensível a fluconazol, este triazólico pode ser utilizado para completar o tratamento.
Aspergilose Pulmonar Associada a COVID-19 (APAC)	<p>1ª escolha - Voriconazol ou Isavuconazol para todos os casos de APAC (possível, provável e provado).</p> <ul style="list-style-type: none"> -Voriconazol: dose de ataque de 6mg/kg, 2vezes ao dia, EV, por 2 doses, seguido de 4mg/kg 2 vezes ao dia, EV. -Isavuconazol: dose de ataque de 200mg, 3 vezes ao dia por 6 doses, seguido por 200mg por dia, após 12 a 24 h após última dose de ataque. <p>Como alternativa, formulação lipídica de Anfotericina B:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anfotericina B lipossomal: 3 mg/kg/dia, EV. -Complexo lipídico de Anfotericina B: 5mg/kg/dia, EV. 	O tratamento antifúngico deverá ser mantido por no mínimo 6 semanas, podendo ser estendido até 12 semanas. Documentos de diretrizes sugerem que seja feita dosagem de nível plasmático de voriconazol para certificar-se de que há níveis terapêuticos apropriados. Devido a presença de ciclodextrina, a formulação intravenosa de Voriconazol deve ser evitada em pacientes com insuficiência renal
Mucormicose	<p>O tratamento de mucormicose envolve três pilares fundamentais para o controle da micose:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1- Cirurgia extensa com margem de segurança, sempre que possível; 2- Controle da doença de base (compensação do diabetes, redução imunossupressão, se possível) 	

GERÊNCIA:

Executiva de Vigilância em Saúde

GERÊNCIA OPERACIONAL:

Vigilância Epidemiológica

NÚCLEO:

Doenças e Agravos Transmissíveis

	<p>3- Tratamento antifúngico imediato na suspeita: a primeira linha de tratamento consiste em altas doses de formulação lipídica de anfotericina B.</p> <p>O tratamento antifúngico de primeira linha consiste em altas doses de formulação lipídica de anfotericina B.</p> <p>Período de indução – mínimo de 4 semanas</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anfotericina B lipossomal: 5 a 10mg/kg/dia, EV - Complexo lipídico de Anfotericina B: 5 a 10mg/kg/dia, EV <p>Período de consolidação – variável, porém em média, 6 semanas com Isavuconazol ou Posaconazol são os antifúngicos.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Isavuconazol: dose de ataque de 200 mg 3xdia, EV, por 2 dias, seguida de 200mg/dia, EV. - Posaconazol: dose de 300mg, 2xdia, EV, no 1º dia, seguido por 300mg por dia, EV. <p>Situações especiais: Ambos triazólicos (Isavuconazol e Posaconazol) são recomendados no caso da pré-existência de comprometimento renal e para tratamento de resgate. No envolvimento do SNC a formulação anfotericina lipossomal é preferencial em relação às outras formulações.</p>	
--	---	--

Fonte: NOTA TÉCNICA GVIMS/GGTES/ANVISA Nº 04/2021. Orientações para vigilância, identificação, prevenção e controle de infecções fúngicas invasivas em serviços de saúde no contexto da pandemia da COVID-19 – 14.06.2021

O Sistema Único de Saúde (SUS), por meio da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS/MS), oferece gratuitamente o complexo lipídico de anfotericina B para o tratamento das infecções fúngicas graves, por integrar o Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais, a Renome. No entanto, as instituições solicitantes deverão ser **EXCLUSIVAMENTE públicas** (Hospitais das SMS, SES e Hospitais Universitários) e **cadastradas junto ao Sistema de Insumos Estratégicos (SIES) e Sistema de Materiais (SISMAT) do Ministério da Saúde.**

Atenção!! Para o cadastro da instituição no Sistema de Insumos Estratégicos (SIES) e Sistema de Materiais (SISMAT), a mesma deverá enviar um email para área técnica de micoses sistêmicas do ministério da saúde (micosessistemicas@saude.gov.br) com os seguintes dados da instituição: Nome, CNES, CNPJ, endereço completo com CEP, telefone para contato e nome do responsável pela farmácia/recebimento do medicamento.

GERÊNCIA:

Executiva de Vigilância em Saúde

GERÊNCIA OPERACIONAL:

Vigilância Epidemiológica

NÚCLEO:

Doenças e Agravos Transmissíveis

3.1 Solicitação do complexo lipídico de anfotericina B para o tratamento das infecções fúngicas graves

A solicitação é realizada diretamente a área técnica de micoses sistêmicas do ministério da saúde pela instituição hospitalar solicitante com o envio da ficha de solicitação de antifúngicos (**em anexo**), juntamente com relatórios e laudos de exames que deverão ser encaminhadas para o e-mail corporativo: micosessistemicas@saude.gov.br. Informações adicionais podem ser obtidas pelo telefone (61) 3315-3968.

O Complexo lipídico de Anfotericina B é liberado após análise dos casos e obedece aos esquemas terapêuticos estabelecidos pelas Diretrizes Clínicas/Consensos, dos vários agravos em questão, mediante a ficha de solicitação **completamente preenchida** (especialmente os dados da instituição solicitante), o diagnóstico comprobatório da infecção fúngica em atividade (laudo) e, também, a sorologia anti-HIV não reagente. **Não são atendidos pedidos de antifúngicos para pacientes HIV positivo.**

3. Notificação

A notificação deve ser realizada por qualquer serviço de saúde ou pela autoridade sanitária local ao reconhecer o indivíduo que preencha a definição de caso a seguir:

Definição de caso: Indivíduo com diagnóstico de COVID-19 que, durante a fase aguda da doença ou após o período de convalescença, desenvolva candidemia, artergílose ou mucormicose.

Os casos que atenderem à definição supracitada, **deverão ser notificados** a Secretaria de Estado da Saúde, por meio do Formulário de Notificação de casos suspeitos de infecção fúngica associados à Covid-19 abaixo e enviado relatório de investigação do caso com breve histórico da evolução, laudos dos exames para covid e fungo identificado para o email: cievs.pb@gmail.com

Notificar em: <https://forms.gle/AmLnAd31HsFue8mC7>

3.1 Casos notificados no Estado

A Secretaria de Saúde do Estado foi notificada sobre a ocorrência de seis casos de infecção por mucormicose para investigação de possível associação com a COVID-19, onde apenas 01 caso foi confirmado, 02 descartado e 03 seguem em investigação. São eles:

Caso 1 – Paciente do sexo feminino, 35 anos, diabética, residente de Areias de Baraúnas, com história de lesão extensa em hemiface direita com áreas de necrose. A hospitalização ocorreu em 25 de abril e evolui a óbito após 18 dias de internação. A covid-19 foi relatada em fevereiro, porém com manifestações leves. Diante do intervalo ocorrido entre a covid-19 e o evento que ocasionou o óbito, o caso em questão foi **DESCARTADO** para mucormicose associada a COVID-19.

Caso 2 – Paciente do sexo masculino, 39 anos, hipertenso e diabético, residente da cidade de Bayeux, apresentou quadro de cefaleia, dor no palato e em região maxilar com sinais de inflamação e febre. Teve diagnóstico de covid-19 aproximadamente vinte e quatro dias antes dos primeiros sinais da infecção fúngica com alta hospitalar em 08/05/2021. No dia 21/05/2021 retornou à unidade hospitalar apresentando intensos episódios eméticos, síncope, dor oral com irradiação para maxilar e picos febris. Realizou coleta para cultura de fungos, onde foi identificada a presença de Mucor sp. Paciente evolui com cura e o caso foi **CONFIRMADO** para mucormicose associada a COVID-19.

Caso 3 – Paciente do sexo masculino, 58 anos, residente do município de Santa Rita – PB, portador de hipertensão e diabetes mellitus tipo II. Iniciou sintomas relacionados à mucormicose em 23/03/2021. Possui diagnóstico prévio de COVID-19 por RT-PCR com resultado em 10/03/2021. Alta hospitalar em 02/06/2021 → **DESCARTADO**

GERÊNCIA:

Executiva de Vigilância em Saúde

GERÊNCIA OPERACIONAL:

Vigilância Epidemiológica

NÚCLEO:

Doenças e Agravos Transmissíveis

Caso 4 – Paciente do sexo masculino, 54 anos, residente de João Pessoa – PB, portador de diabetes mellitus tipo II. Iniciou sintomas relacionados à mucormicose em 14/01/2021. Possui diagnóstico prévio de COVID-19 por RT-PCR com resultado em 11/01/2021. Alta hospitalar em 23/04/2021, aguardando resultado da cultura. → **SEGUE EM INVESTIGAÇÃO**

Caso 5 – Paciente do sexo masculino, 47 anos, residente de São José de Piranhas – PB, portador de hipertensão e diabetes mellitus tipo II. Iniciou sintomas relacionados à mucormicose em 27/03/2021. Resultado de biopsia liberado em 21/06/2021 evidencia estruturas leveduriformes compatíveis com mucormicose. Possui diagnóstico prévio de COVID-19 pelo método qualitativo de antígeno realizado em 15/03/2021. Paciente permanece em internamento e no aguardo dos resultados das culturas. → **SEGUE EM INVESTIGAÇÃO**

Caso 6 – Paciente do sexo masculino, 70 anos, residente de João Pessoa – PB, portador de diabetes mellitus tipo II. Iniciou sintomas relacionados à mucormicose em 03/06/2021 Exame direto realizado em 01/07/2021 demonstrou presença de hifas cenocíticas e esporângios compatíveis com fungos da ordem Mucorales e a biopsia evidenciou aspectos morfológicos consistentes com mucormicose e PAS-positivas. Possui diagnóstico prévio de COVID-19 pelo método qualitativo de antígeno realizado em 07/05/2021. Paciente permanece em internamento. Possui biopsia positiva, mas fez cultura. → **SEGUE EM INVESTIGAÇÃO**

CONTATOS COM AS ÁREAS TÉCNICAS RESPONSÁVEIS NO ESTADO:

Núcleo de Doenças e Agravos Transmissíveis/GOVE/GEVS/SES-PB**E-mail:** micosessistemicas.pb@gmail.com**Telefone:** (83) 3211-9103**Núcleo de Micologia e Doenças Parasitárias/LACEN-PB****E-mail:** doencasparasitarias@gmail.com**Telefone:** (83) 98872-4347**Elaboração:**

Aldenair da Silva Torres

Silmara Pereira de Lima

Colaboração:

Diana de Fátima Alves Pinto

Revisão:

Fernanda Carolina Rodrigues Vieira

Talitha Emanuelle B. G. de Lira Santos

Talita Tavares Alves de Almeida

GERÊNCIA:

Executiva de Vigilância em Saúde

GERÊNCIA OPERACIONAL:

Vigilância Epidemiológica

NÚCLEO:

Doenças e Agravos Transmissíveis

REFERÊNCIAS

1. Centers for Disease Control and Prevention. Mucormycosis. January, 2021. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/fungal/diseases/mucormycosis/definition.html>>
2. Brasil. Murcomiçose (Fungo Preto). Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/m/mucormiçose-fungo-negro>>
3. Prakash H, Chakrabarti A. Global Epidemiology of Mucormycosis. J Fungi (Basel). 2019 Mar 21;5(1):26. doi: 10.3390/jof5010026. PMID: 30901907; PMCID: PMC6462913.
4. Cornely O A.; Alastruey-Izquierdo A.; Arenz D.; et al. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical MycolY in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. The Lancet Infectious Diseases. 2019 Dec;19(12).
5. Marques, Silvio Alencar et al. Mucormiçose: infecção oportunística grave em paciente imunossuprimido. Relato de caso. Diagnóstico & Tratamento, v. 15, n. 2, p. 64-68, 2010. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/11449/136868>>.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Fungal Diseases - Symptoms. January, 2021. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/fungal/diseases/mucormycosis/symptoms.html>>
7. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. NOTA TÉCNICA GVIMS/GGTES/ANVISA Nº 04/2021 Orientações para vigilância, identificação, prevenção e controle de infecções fúngicas invasivas em serviços de saúde no contexto da pandemia da COVID-19 – 14.06.2021
8. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Microbiologia Clínica para o Controle de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde. Módulo 8: Detecção e identificação de fungos de importância médica/Agência Nacional de Vigilância – Brasília: Anvisa, 2013.
9. Salomão, Reinaldo. Infectologia: Bases clínicas e tratamento / Reinaldo Salomão - 1. ed. - Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017. ISBN: 978-85-277-3261-1
10. Verweij PE. Et al. Taskforcereportonthediagnosisandclinical management of COVID-19 associatedpulmonaryaspergillosis. Intensive Care Med. 2021 Jun 23:1–16. doi: 10.1007/s00134-021-06449-4. Epub ahead of print. PMID: 34160631; PMCID: PMC8220883.

GERÊNCIA:

Executiva de Vigilância em Saúde

GERÊNCIA OPERACIONAL:

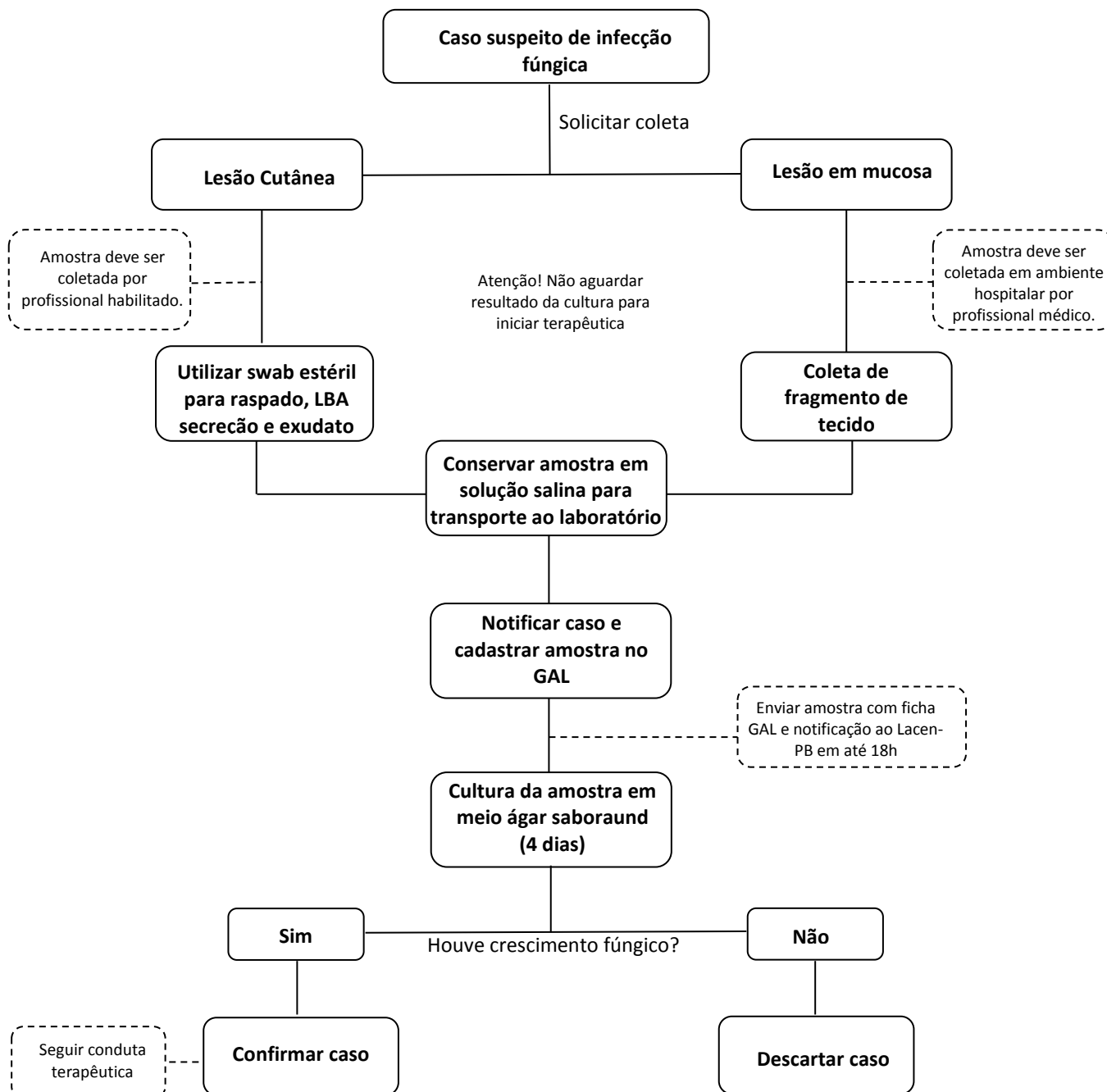
Vigilância Epidemiológica

NÚCLEO:

Doenças e Agravos Transmissíveis

ANEXO I

FLUXOGRAMA PARA COLETA E TRANSPORTE DE AMOSTRAS



Fonte: Lacen-PB

GERÊNCIA:

Executiva de Vigilância em Saúde

GERÊNCIA OPERACIONAL:

Vigilância Epidemiológica

NÚCLEO:

Doenças e Agravos Transmissíveis

ANEXO II

ORIENTAÇÕES PARA PREENCHIMENTO DA FICHA GAL

Para solicitar os exames relacionados a aspergilose e mucormicose no sistema GAL faz-se necessário o preenchimento de algumas variáveis obrigatórias e mais:

- **Finalidade:** investigação

- **Descrição:** fungo

- **Agravo/doença:** micose

- **Nova amostra:** secreção cutânea **ou** abscesso cutâneo **ou** líquido pleural **ou** escarro ou lavado broncoalveolar **ou** secreção traqueal **ou** aspirado gástrico **ou** secreção ocular **ou** secreção nasofaringe **ou** secreção orofaríngeo **ou** fragmento cutâneo/biopsia **ou** sangue

- **Pesquisa:**

Exame / Metodologia

Fungos, biologia molecular / PCR- Reação em Cadeia de Polimerase

Exame micológico direto / micológico direto

Cultura para fungos / cultura para fungos

Histopatológico II/ microscopia optica

GERÊNCIA:

Executiva de Vigilância em Saúde

GERÊNCIA OPERACIONAL:

Vigilância Epidemiológica

NÚCLEO:

Doenças e Agravos Transmissíveis

ANEXO III

RECOMENDAÇÕES GERAIS DE COLETA E TRANSPORTE DE AMOSTRAS⁸

- A esterilização e desinfecção dos materiais necessários deverão ser realizadas previamente, conforme recomendações específicas.
- Lavar as mãos e secá-las.
- As amostras devem ser identificadas com nome do paciente, número de registro hospitalar (quando for o caso), tipo de amostra e data da coleta, entre outras informações adicionais para auxiliar o laboratório no direcionamento dos exames.
- Coletar a amostra biológica após antissepsia e colocá-la em recipiente estéril e vedado, conforme orientação para pesquisa de agente, em quantidade suficiente (>2 mL ou 0,5 cm³ ou duplicada) e no período de coleta apropriado, conforme especificação de agente em estudo, para permitir todos os procedimentos laboratoriais necessários.
- Os swabs são usados para coleta apenas para realização do exame cultura, de materiais tais como: ouvido, nasofaringe, orofaringe, boca e feridas. Esses devem ser colocados em tubos contendo salina estéril e deve ser transportado o mais rápido possível e/ou conservados a 4°C durante o prazo de 8 a 10 horas, de modo a evitar a dessecação da amostra.
- **Os materiais ditos contaminados, tais como urina, fezes, pus, secreções de feridas ou trato respiratório, devem ser enviados, sob refrigeração a 4°C, ao laboratório, o mais rápido possível, até 18 horas.**
- Líquor e líquidos cavitários devem ser coletados sob cuidados de antissepsia antes da punção e enviados em tubo estéril selado hermeticamente e transportados o mais rápido possível, para assegurar o diagnóstico, mantidos à temperatura ambiente.
- Sangue e material de punção de medula óssea são os únicos materiais biológicos que devem ser semeados diretamente, em frascos contendo meio de cultura líquido ou bifásico (líquido sobre sólido), de modo a evitar coagulação e consequente diminuição da sensibilidade do exame, o transporte deve ser em temperatura ambiente, entretanto encaminhar o mais rápido possível ao laboratório, uma vez que o processamento dessas amostras deve ser realizado em, no máximo, 8 a 9 horas.

RECOMENDAÇÕES ADICIONAIS:

- Sempre que possível, coletar amostras antes do início da terapia específica e, particularmente, para lesões cutâneas de pele e unhas, orientar o paciente para evitar uso de medicação tópica por 4 a 5 dias antes da coleta de escamas.
- **A requisição médica que acompanha a amostra deve conter, sempre que possível, as hipóteses diagnósticas que auxiliarão o micologista na escolha da coloração e do meio de cultura mais adequado para o isolamento do agente etiológico suspeitado.**
- Em pacientes imunodeprimidos ou muito debilitados o estudo de um mesmo tipo de amostra biológica, coletada em 2 ou 3 dias consecutivos, é importante para a interpretação correta de resultados positivos para fungos considerados como saprófitas, ou seja, contaminantes do meio ambiente, ou mesmo, constituinte da microbiota normal do paciente. Nesses pacientes, os fungos saprófitas podem se tornar oportunistas e comportarem-se como patógenos.

GERÊNCIA:

Executiva de Vigilância em Saúde

GERÊNCIA OPERACIONAL:

Vigilância Epidemiológica

NÚCLEO:

Doenças e Agravos Transmissíveis

PROCEDIMENTOS PARA COLETA DE AMOSTRAS⁸

Material Clínico	Procedimento de coleta
Escarro	Recolher, de preferência, a primeira expectoração da manhã, após gargarejo com água limpa ou fervida, em frasco de boca larga, esterilizado. Não deve conter saliva.
Aspirado gástrico	Aspirar cerca de 5 a 10 mL de suco gástrico, através de sonda nasogástrica, pela manhã, em jejum.
Aspirado traqueal e secreção obtida por broncoscopia	Procedimento realizado por médico treinado. O material colhido deve ser colocado em recipiente estéril.
Sangue e aspirado de medula óssea	Fazer antissepsia rigorosa no local da punção e coletar cerca de 5 a 6 mL de sangue venoso, que deverá ser injetado diretamente em frasco contendo meio de cultura (ver detalhes no próximo item). A última gota de material deve ser distendida em uma lâmina de microscopia, para coloração de Giemsa.
Líquor	Fazer antissepsia rigorosa no local da punção. Coletar 2 mL ou mais, para exame microscópico e cultura para fungos. Os tubos na rotina hospitalar devem ser usados na seguinte sequência: 1º exame bioquímico, 2º exame de celularidade, 3º microbiológico, reduzindo assim a possibilidade de isolamento de contaminantes da pele. Entretanto, a coleta da amostra em tubos específicos para cada um desses exames aumenta a sensibilidade do exame micológico e, por isso, deve ser recomendada.
Tecido obtido por biópsia, necropsia e peças operatórias	Colher assepticamente, utilizando instrumentos estéreis e colocar o material em recipiente estéril, com salina. Não adicionar nenhum líquido fixador.
Urina	A amostra biológica mais apropriada para o diagnóstico de micose do trato urinário é obtida por sondagem ou cistoscopia. Quando não for possível, e para evitar contaminação com micro-organismos presentes nas áreas vizinhas, fazer limpeza prévia da região perineal com água e sabão, desprezar o primeiro jato de urina da manhã, e colher 3 a 5 mL de urina em frasco estéril. Coleções de 24 horas não têm valor para diagnóstico micológico.
Fezes	Fazer lavagem prévia da região anal com água e sabão, coletar porções de fezes em recipiente estéril com tampa ou <i>swab</i> anal, mergulhar o <i>swab</i> em salina estéril e enviar o tubo ao laboratório.
Secreção de conduto auditivo externo	Colher material por curetagem da lesão ou com <i>swab</i> estéril. Mergulhar o <i>swab</i> umedecido em salina estéril e enviar o tubo ao laboratório.
Material Clínico	Procedimento de coleta
Material de Micose ocular	O melhor método para recuperação de fungos requer raspado de córnea, aspiração de líquido intra-ocular ou biópsia. A coleta com auxílio de <i>swab</i> não é indicada em local de drenagem.
Lesão de nariz e seios paranasais	Coletar secreção, material necrótico ou tecido obtido por biópsia em recipiente estéril.
Mucosa oral e orofaringe	Coletar com <i>swab</i> estéril o material de lesão de mucosa jugal, papilas linguais ou região tonsilar. Mergulhar o <i>swab</i> umedecido em salina estéril e enviar o tubo ao laboratório.
Secreção vaginal	Com auxílio de espéculo, coletar material da lesão ou do fundo de saco vaginal com <i>swab</i> estéril. Mergulhar o <i>swab</i> umedecido em salina estéril e enviar o tubo ao laboratório.
Líquidos corporais (pleural, ascítico, pericárdico e sinovial)	Fazer assepsia rigorosa no local da punção. Coletar cerca de 5 a 10mL de líquido em tubo de ensaio estéril.
Pus e material de abscesso	Devem ser colhidos de preferência, por aspiração de abscessos fechados, com seringa e agulha estéril. Se a lesão for aberta, limpar o local com gaze esterilizada embebida em salina estéril, para eliminar os exsudatos superficiais que são altamente contaminados com bactérias. A seguir, colher o material com <i>swab</i> . Mergulhar o <i>swab</i> umedecido em salina estéril e enviar o tubo ao laboratório.
Pele e pelos	Se possível, descontaminar a pele com álcool 70% antes da coleta. Raspar com lâmina de bisturi as escamas cutâneas da borda das lesões. Pode-se utilizar também uma lâmina de microscopia. Colocar o material entre duas lâminas limpas, de preferência esterilizadas, vedando-se as bordas das lâminas com fita adesiva para evitar perda do material. Os pelos tonsurados, devem ser retirados com pinça estéril e acondicionados entre lâminas ou em potes, de preferência esterilizados.
Unhas	Fazer limpeza prévia das unhas escovando com água e sabão. Cortar com tesoura e desprezar a parte descolada da unha e, com lâmina de bisturi, raspar as áreas mais profundas e pulverulentas. Colocar esse material entre lâminas e vedá-las com fita adesiva.



GERÊNCIA:

Executiva de Vigilância em Saúde

GERÊNCIA OPERACIONAL:

Vigilância Epidemiológica

NÚCLEO:

Doenças e Agravos Transmissíveis

ANEXO IV

FICHA DE SOLICITAÇÃO DE MEDICAMENTOS ANTIFÚNGICOS PARA PACIENTE COM MICOSES SISTÊMICAS ENDÊMICAS ⁷

FICHA DE SOLICITAÇÃO DE MEDICAMENTOS ANTIFÚNGICOS PARA PACIENTES COM MICOSES SISTÊMICAS ENDÊMICAS

Número da ficha: ____/____/____ (Para uso do Ministério da Saúde)
 Número da notificação no Sinan: _____ (Solicitar ao serviço de vigilância epidemiológica)
 Data da solicitação: ____/____/____

INSTITUIÇÃO SOLICITANTE

Hospital ou instituição: _____
 Médico solicitante: _____
 CRM: _____ Telefone: (____) _____ Celular: (____) _____
 Responsável pelo recebimento: _____
 Cargo: _____ Telefone: (____) _____ Celular: (____) _____
 Endereço para entrega: _____
 CEP: _____ Cidade: _____ UF: _____

IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE

Nome do paciente: _____
 Nome da mãe: _____
 Data de nascimento: ____/____/____ Sexo: () Masculino () Feminino Peso: ____ kg
 Endereço de procedência: _____
 Município de residência: _____ UF: _____

DADOS CLÍNICOS ATUAIS (Descreva brevemente a história clínica do paciente, como internações, exames laboratoriais anteriores, entre outros):

Início dos sinais e sintomas: ____/____/____

Co- morbidades:

() Ausente () Doença renal () Doença cardíaca () Doença hepática
 () HIV/aids () Infecção bacteriana. Especificar: _____

Outras: _____



GERÊNCIA:

Executiva de Vigilância em Saúde

GERÊNCIA OPERACIONAL:

Vigilância Epidemiológica

NÚCLEO:

Doenças e Agravos Transmissíveis

ESQUEMA TERAPÊUTICO PRESCRITO:

Medicamento(s): _____

Dose(s) prescrita(s): _____

Tempo previsto de tratamento: _____ Quantitativo(s) _____

INDICAÇÃO DO COMPLEXO LIPÍDICO DE ANFOTERICINA B

() Insuficiência renal estabelecida

() Refratariedade à outro esquema terapêutico

() Transplantados renais, cardíacos e hepáticos

() Outra indicação Especificar: _____

(Assinatura e carimbo do médico)

PARA USO DO MINISTÉRIO DA SAÚDE

Solicitação integralmente atendida Total liberado:

Solicitação parcialmente atendida Total liberado:

Solicitação não atendida

OBS: _____

Fonte: Ministério da Saúde, 2021.