

COVID-19 E DOENÇAS FÚNGICAS INVASIVAS: LEVANTAMENTO BIBLIOGRÁFICO E PATENTÁRIO

COVID-19 AND INVASIVE FUNGAL DISEASE: BIBLIOGRAPHIC AND PATENT SURVEY

Virgínia Michelle Svedese¹
Esdras Santos Macedo²
Isabela Ferreira Leão³
Michely Correia Diniz⁴

RESUMO

Com o surgimento da pandemia da COVID-19, diversos fatores contribuem para que os pacientes infectados se tornem suscetíveis a infecções fúngicas oportunistas. O objetivo deste trabalho foi apresentar o panorama das pesquisas sobre a COVID-19 e sua associação com as infecções fúngicas causadas por *C. auris* e por fungos da ordem Mucorales, mapeando também o desenvolvimento de produtos e de processos através da busca de depósitos de patentes. A produção científica nos anos de 2020 e 2021, no PUBMED, sobre mucormicose mostrou que 23,7% dos artigos traziam associação com a COVID-19. Com o termo *C. auris*, 1,6% dos artigos relaciona-se ao novo coronavírus. Dos depósitos de patentes encontrados, 24,1% são depósitos que associam COVID e os agentes das infecções fúngicas. A crise sanitária oriunda da COVID-19, juntamente com a associação das infecções fúngicas, alavancou a produção de conhecimento, produtos e processos em curto espaço de tempo. Há produções científicas e patentárias de vários países do mundo que são extremamente importantes para orientar na melhor conduta a fim de evitar perdas de vidas humanas.

Palavras-chave: *Candida auris*; Fungo negro; Patentes.

¹Bacharel em Ciências Biológicas, Mestre em Biologia de Fungos e Doutora em Ciências Biológicas pela Universidade Federal de Pernambuco. Professora Adjunta da Universidade Federal do Vale do São Francisco (Univasf). Pernambuco. Brasil. E-mail: virginia.svedese@univasf.edu.br

²Discente do Curso de Bacharelado em Ciências Biológicas da Universidade Federal do Vale do São Francisco (Univasf). Pernambuco. Brasil. E-mail: esdras.santosmacedo@discente.univasf.edu.br

³Discente do Curso de Bacharelado em Ciências Biológicas da Universidade Federal do Vale do São Francisco (Univasf). Pernambuco. Brasil. E-mail: isabelaferreiraleao@gmail.com

⁴Bióloga, Bacharel e Licenciada pela Universidade Estadual do Ceará, Mestre em Genética pela Universidade Federal de Pernambuco e Doutora em Biotecnologia pela Universidade Estadual do Ceará. Professora Associada da Univasf. Docente do Mestrado Profissional em Propriedade Intelectual e Transferência de Tecnologia para a Inovação. Universidade Federal do Vale do São Francisco (Univasf). Pernambuco. Brasil. E-mail: michely.diniz@univasf.edu.br. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1960-4512>

ABSTRACT

With the emergence of the COVID-19 pandemic, several factors contribute to infected patients becoming susceptible to opportunistic fungal infections. The objective of this work was to present an overview of research on COVID-19 and its association with fungal infections caused by *C. auris* and fungi of the order Mucorales, also mapping the development of products and processes through the search for patent deposits. Scientific production in 2020 and 2021, in PUBMED, on mucormycosis showed that 23.7% of the articles were associated with COVID-19. With the term *C. auris*, 1.6% of the articles are related to the new coronavirus. Of the patent filings found, 24.1% are filings that associate COVID and the agents of fungal infections. The health crisis arising from COVID-19, together with the association of fungal infections, leveraged the production of knowledge, products and processes in a short period of time. There are scientific and patent productions from several countries around the world that are extremely important to guide the best conduct in order to avoid loss of human life.

Keywords: *Candida auris*; Black Fungus; Patents.

INTRODUÇÃO

A maioria das pessoas, em algum momento, irá adquirir infecções fúngicas superficiais que geralmente são fáceis de curar. Porém entre os casos mais severos, que trazem risco de morte, estão as doenças fúngicas invasivas (DFI), como candidemia e aspergilose invasiva, que por falta de uma correta identificação laboratorial levam a um atraso no tratamento ou até mesmo na indicação do patógeno errado ⁽¹⁾. A imunidade celular adquirida controla a infecção por patógenos de forma eficaz. Consequentemente, infecções em indivíduos saudáveis são principalmente assintomáticas ou apenas desenvolvem uma infecção leve. Doenças graves causadas por patógenos são tipicamente associados à disfunção do sistema imunológico adquirido e o mesmo não é treinado em relação à maioria dos fungos oportunistas. Mesmo em hospedeiros com um sistema imunológico funcional, essas infecções podem causar morbidade grave, levando a um quadro lento e crônico ⁽²⁾.

Muitas espécies de fungos são responsáveis por DFI, que matam cerca de um milhão e meio de pessoas todos os anos. O número de pessoas que morrem pela ação dos principais fungos causadores de doenças invasivas (*Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Rhizopus oryzae*) é na mesma quantidade ou excede os casos de tuberculose resistente ou malária⁽³⁾.

Apesar de seu impacto alarmante na saúde humana, as doenças fúngicas têm sido continuamente negligenciadas ao longo dos anos. A maioria das micoses de alta mortalidade permanece ignorada por autoridades de saúde pública. Apesar de alguns estudos e depósitos de patentes sobre o desenvolvimento de medicamentos e tratamentos para as doenças fúngicas, a distância entre resultados laboratoriais promissores e sua aplicação em benefícios para a população em geral ainda é longa ⁽⁴⁾.

Com o surgimento da pandemia da COVID-19, diversos fatores contribuem para que os pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 se tornem suscetíveis a infecções oportunistas. A utilização de corticóides no tratamento provoca imunossupressão; a internação prolongada; uso de antibióticos; procedimentos médicos invasivos, entre outros motivos, têm favorecido o surgimento de doenças fúngicas oportunistas, como a mucormicose e infecções por *Candida auris* ^{(5), (6), (7)}.

O objetivo deste trabalho é apresentar o panorama das pesquisas sobre a COVID-19 e sua associação com as doenças fúngicas causadas por *C. auris* e por fungos da ordem Mucorales, mapeando também o desenvolvimento de produtos e de processos através da busca de depósitos de patentes.

METODOLOGIA

A presente pesquisa tem caráter descritivo e exploratório com a finalidade de aprofundar a discussão da importância das infecções fúngicas associadas à COVID-19, a partir de referências bibliográficas e de documentos patentários dos principais repositórios *on-line*.

Foi dado um enfoque ao repositório PubMed para verificar quantitativamente a produção científica de março de 2020 a maio de 2021. Os termos utilizados para a pesquisa foram: “*Candida auris*”, “Mucormycosis” e “COVID-19” no título. O período considerado foi de artigos publicados até o mês de maio/2021 sem restrição quanto ao idioma de publicação. O título e resumo foram lidos para contabilizar somente aqueles relativos à temática deste estudo.

A segunda etapa foi à execução da prospecção do desenvolvimento de produtos e de processos no período de 2012 a 2021. Na prospecção tecnológica, foram realizadas buscas de depósitos de patentes em cinco principais bancos de dados: Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI) - <https://www.gov.br/inpi/pt-br/>; World Intellectual Property Organization (WIPO) - <https://www.wipo.int/portal/en/index.html>; Google Patents - <https://patents.google.com/>; ESPACENET - <https://worldwide.espacenet.com/>; e no LENS - <https://www.lens.org/>, utilizando os descritores “*Candida auris*”, “Mucormicose”, “*Candida auris* e COVID”, “Mucormicose e COVID”, “Candidíase e COVID”, “Coronavírus e Mucormicose”, e “Coronavírus e *Candida auris*”, sendo os mesmo descritores em Português e em Inglês.

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS E DIAGNÓSTICO DA *CANDIDA AURIS*

A *Candida auris* é um fungo emergente, bastante incidente em ambientes hospitalares, geralmente provoca infecções na corrente sanguínea, podendo

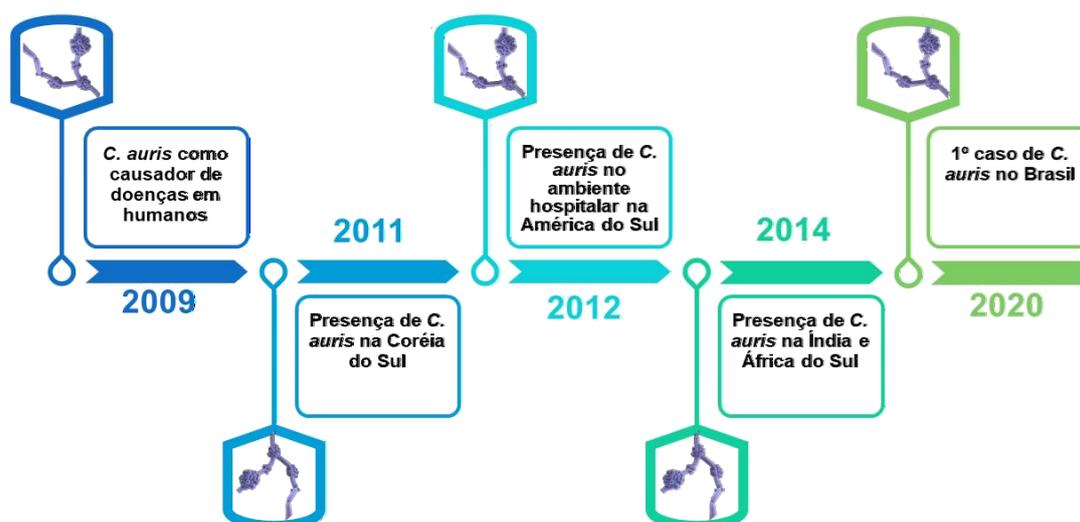
acometer outras partes do corpo. Essa espécie oferece riscos à população mundial devido a sua alta capacidade de resistir a antifúngicos utilizados no tratamento de outros tipos de candidíase. Algumas cepas de *C. auris* mostraram um alto índice de resistência com as três classes de antifúngicos (azóis, polienos e equinocandinas) atualmente conhecidas ^{(8), (9)}. Além da resistência aos antifúngicos, a *C. auris* é difícil de ser identificada, pois, mesmo com os diversos sistemas bioquímicos existentes, responsáveis pela detecção de diversos tipos de leveduras, ainda assim, muitos laboratórios não são capazes de identificar corretamente, principalmente por assemelhar-se a outros microorganismos leveduriformes, como por exemplo, a *C. haemulonii* e *Saccharomyces cerevisiae* ⁽¹⁰⁾.

A primeira identificação da *C. auris* como causadora de doenças nos humanos ocorreu em 2009, e se deu por meio de uma coleta realizada no canal auditivo de um paciente internado em um hospital japonês, no qual, algumas análises apontaram para o surgimento de uma nova espécie de leveduras do gênero *Candida* spp. ⁽¹¹⁾. A partir disso, vários casos de infecção por *C. auris* foram notificados ao redor do mundo, predominando os países da Coreia do Sul ⁽¹²⁾, Índia ⁽¹³⁾, África do Sul ⁽¹⁴⁾, dentre outros.

Boa parte desses casos notificados foi encontrada em serviços de saúde. No ano de 2012, as primeiras manifestações de *C. auris* em ambiente hospitalar na América do Sul foram diagnosticadas na Venezuela. Essas manifestações ocorreram nas Unidades de Terapia Intensiva (UTI) de um hospital e grande parte desses casos eram de pacientes em uso de cateter intravenoso, antibióticos de amplo espectro e também respirando por meio de ventilação mecânica ⁽¹⁵⁾.

Em 2020 o primeiro caso confirmado de *C. auris* no Brasil foi notificado na cidade de Salvador (BA). Os dois primeiros pacientes acometidos por *C. auris* estavam alocados na mesma UTI na ala de COVID-19⁽⁵⁾.

Figura 1 – Linha do tempo da identificação de *C. auris* relatada nos estudos em vários países



A disseminação da *C. auris* ao redor mundo foi rápida. Todos os países coloridos em azul apresentaram casos notificados até 15 de fevereiro de 2021. Aproximadamente 47 países registraram o surgimento dessa mesma espécie em seus ambientes hospitalares ⁽⁸⁾.

Figura 2 – Países onde foram notificados casos de *C. auris*, até 15 de fevereiro de 2021.



Fonte ⁽⁸⁾

As infecções por *C. auris*, de modo semelhante às demais infecções ocasionadas por outras espécies de *Candida*, são frequentemente diagnosticadas através da cultura do sangue e também a partir de outros fluidos corpóreos. Contudo, é necessária identificação mais específica para o diagnóstico da *C. auris*, tendo em vista que essa espécie é fácil de ser confundida com outros tipos de leveduras ⁽⁸⁾.

Surtos de candidíase na América do Sul apresentaram uma determinada dificuldade na identificação da *C. auris* em UTI, especialmente na Venezuela (2012 e 2013) e na Colômbia (2016). Muitos dos casos que inicialmente foram tidos como *C. haemulonii*, *C. albicans*, *C. guilliermondii* e *Rhodotorula rubra*, ao passarem por alguns dos métodos de identificação moleculares mais precisos como: o sequenciamento da região ITS (*Internal Transcribed Spacer*), a análise por AFLP (*Amplified Fragment Length Polymorphism*) – ambos para verificar a clonalidade dos isolados – e/ou a realização do MALDI-TOF (*Matrix Assisted Laser Desorption Ionization – Time off light*), verificou-se que grande parte desses casos, se tratava de infecções ocasionadas pela *C. auris* ^{(16) (17) (8)}.

A identificação rápida da infecção por *C. auris* em pacientes internados em ambientes hospitalares é urgente, para que estes tomem as medidas cabíveis para prevenir e controlar a sua dispersão. Deste modo, após a identificação de um isolado positivo ou suspeito de *C. auris*, os laboratórios públicos e/ou privados de microbiologia, tem o dever de comunicar instantaneamente ao CCIH (Comissão de Controle de Infecção Hospitalar) do serviço de saúde ⁽¹⁸⁾.

CARACTERÍSTICAS E DIAGNÓSTICO DA MUCORMICOSE

Descrita pela primeira vez por Paultauf em 1885, a mucormicose, é também conhecida como “fungo preto”, não devido a sua cor propriamente dita, mas por causar necroses e essas regiões ficarem escurecidas. É uma infecção ocasionada por inúmeras espécies de fungos filamentosos, pertencentes à ordem Mucorales. É retratada como uma doença rara ⁽¹⁹⁾, entretanto, a quantidade de casos no mundo tem aumentado progressivamente principalmente na Índia, provocando alta morbidade e mortalidade ⁽²⁰⁾.

Figura 3 – Distribuição mundial da Mucormicose em casos por milhão.



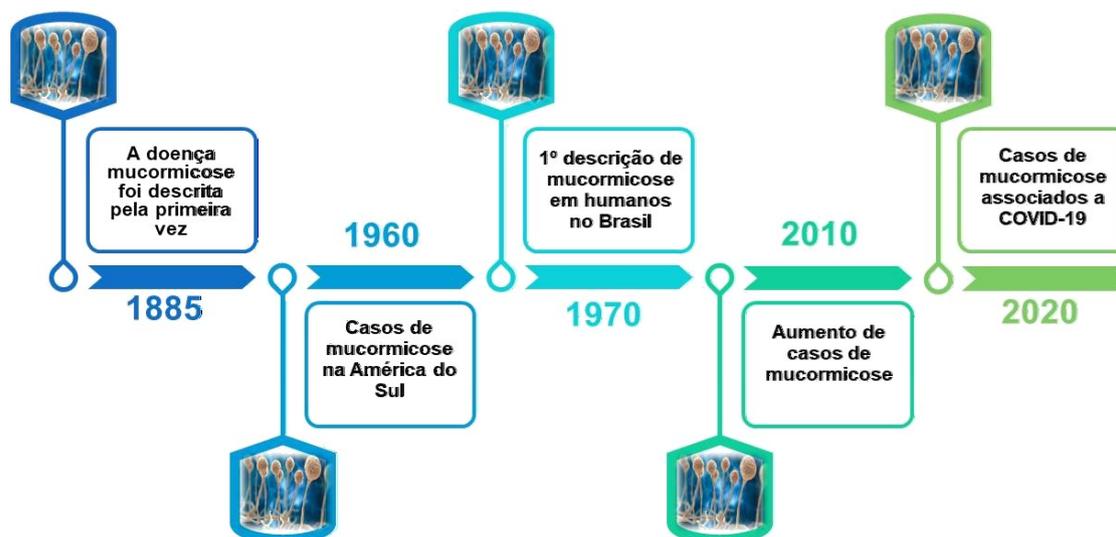
Fonte ⁽²¹⁾

A América do Sul representou 28% dos casos mundiais ⁽²²⁾ e, dentre os anos de 1960 e 2018, ocorreram 143 casos de mucormicose, onde o aumento gradativo é bem evidente, visto que na década de 1960 foram relatados apenas 6 casos, enquanto na década de 2010 há 51 registros.

Entretanto, existe a possibilidade do aumento dos casos devido à melhora no diagnóstico da doença ⁽²³⁾. Na Índia, a taxa de mortalidade por mucormicose pode variar entre 28% e 52% ⁽²⁴⁾, com uma estimativa de 14 casos a cada 100 mil indivíduos ⁽²⁵⁾ e, segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária do Brasil ⁽¹⁸⁾, taxas de incidência são 70 vezes maiores do que o restante do mundo.

No Brasil, a primeira descrição de mucormicose em humanos ocorreu em 1970, por Franco e Iriya. De acordo com o Ministério da Saúde, em 2018 e 2019 foram reportados 25 e 47 casos, respectivamente. No primeiro semestre de 2021, o Brasil apresentou 49 casos de mucormicose, o que é preocupante, visto que este valor ultrapassou o total de ocorrências de 2020, que foi de 36, expondo uma tendência de expansão. Dentre estes 49 casos, 19 estão relacionados à COVID-19, encontrados em estados como Pará e Mato Grosso do Sul ⁽²⁶⁾, São Paulo ⁽²⁷⁾, Rio Grande do Norte ⁽²⁸⁾, Pernambuco ⁽²⁹⁾.

Figura 4 – Linha do tempo da identificação de Mucormicose relatada nos estudos em vários países



A mucormicose possui como principais agentes etiológicos os gêneros *Rhizopus*, *Mucor*, *Rhizomucor*, *Lichtheimia* e *Apophysomyces*, onde os dois primeiros gêneros citados compõem mais da metade das espécies presentes. Estes fungos são comumente encontrados no solo, em matéria vegetal em decomposição, assim como em alimentos e no ar. São espécies de caráter oportunista, apresentando termotolerância, com crescimento em temperaturas em torno de 43°C, entretanto, há relatos de sobrevivência a 83°C em algumas espécies de *Rhizopus spp.*, e capacidade de angioinvasão, proporcionando trombose e necrose tecidual ⁽³⁰⁾, ⁽³¹⁾.

Em geral, a mucormicose afeta indivíduos imunocomprometidos. Dentre os fatores de risco para a manifestação desta doença, encontram-se: cetoacidose diabética, em decorrência de diabetes mellitus mal controlada, doenças autoimunes, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), transplantes, terapias imunossupressoras, excesso de ferro, queimaduras, má nutrição e uso de voriconazol ⁽³¹⁾.

A necrose dos seios paranasais rapidamente se distribui, promovendo perda de visão, edemas periorbitais, paralisia facial e até coma. À medida que o fungo atinge e se instala nos lobos superiores, manifesta-se a forma pulmonar, que pode ser confundida com uma pneumonia. A mucormicose pulmonar está frequentemente relacionada com neutropenia profunda e doença do enxerto contra o hospedeiro (GvHD) ⁽³²⁾. Há ainda a forma gastrointestinal ⁽³⁰⁾ e cutânea ⁽³¹⁾. Os métodos mais tradicionais para diagnosticar a mucormicose incluem o uso de exame histológico, e exame micológico direto com KOH ⁽³⁰⁾.

Com o intuito de melhorar a qualidade destes diagnósticos, foram implantadas metodologias moleculares. A Reação em cadeia da polimerase (PCR) é uma delas, e está disponível para algumas espécies. Um estudo realizou três ensaios de PCR

foram realizados, onde foi encontrado DNA de Mucorales (*Lichtheimia spp.*, *Rhizomucor spp.*, *Mucor spp.* e *Rhizopus spp.*) em 9 de 10 amostras de pacientes com mucormicose num período de 3 a 68 dias antes do diagnóstico histopatológico, tornando-a atrativa por sua rapidez ⁽³³⁾.

Outro estudo utilizou os genes CoH homólogos da proteína de revestimento de esporos, encontrados somente em Mucorales, em um estudo com ratos a partir de amostras de urina. Com 90% de sensibilidade, este experimento traz os genes CoH como biomarcadores adequados para o desenvolvimento de um diagnóstico rápido, simples e confiável ⁽³⁴⁾.

Além da PCR, MALDI-TOF MS tem demonstrado uma alta precisão na identificação de fungos ⁽³⁵⁾, assim como a NGS (*Next Generation Sequencing*) apresenta grande potencial de detecção de infecções invasivas por fungos em amostras de sangue, trazendo a esperança de diagnósticos com maior antecedência ⁽³⁶⁾.

LEVANTAMENTO BIBLIOGRÁFICO RELACIONADO À COVID-19

A produção científica nos anos de 2020 e 2021 sobre mucormicose retornou 551 resultados. Destes, 131 (23,7%) artigos traziam associação com a COVID-19. Quando pesquisado apenas *C. auris*, o resultado foi 5.757 artigos, sendo 95 (1,6%) associados à ocorrência do coronavírus. Para as duas doenças, os primeiros relatos de casos foram reportados em 2020 (**Tabela 1**).

A partir das buscas realizadas no banco de dados do PUBMED foi possível identificar vários estudos que confirmaram a alta letalidade desta doença quando associada ao novo coronavírus.

Tabela 1 – Primeiros relatos de casos de Doenças Fúngicas Invasivas associada à COVID-19 ocorridos no ano de 2020 (PubMed).

DOENÇAS FÚNGICAS INVASIVAS	PAÍS DE OCORRÊNCIA	AUTORES
MUCORMICOSE	Índia	Mehta; Pandey (2020)
	Estados Unidos da América	Werthman- Ehrenreich (2021)
	Brasil	Monte Jr et al. (2020)
	Itália	Pasero et al. (2020)
	Reino Unido	Hanley et al. (2020)
INFECÇÃO POR <i>Candida auris</i>	Índia	Chowdhary et al. 2020
	México	Villanueva-Lozano (2021)
	Brasil	De Almeida et al. (2021)
	Estados Unidos da América	Prestel et al. (2020)

Foi reportado o primeiro caso na Índia de mucormicose rino-orbital associado à COVID-19. Paciente do sexo masculino, 60 anos, diabético, que foi a óbito poucos dias após ser diagnosticado com mucormicose ⁽³⁷⁾.

O primeiro caso de mucormicose rino-orbital-cerebral, nos EUA em 2020, em paciente do sexo feminino, 33 anos, que se apresentou ao pronto-socorro com estado mental alterado e infecção por COVID-19, com histórico de hipertensão, asma e diabetes não controlada. A paciente também veio a óbito ⁽³⁸⁾.

No Brasil, o primeiro caso raro e fatal de mucormicose gastro-intestinal foi em paciente do sexo masculino, 86 anos de idade e positivo para COVID-19. O paciente apresentava histórico de hipertensão arterial. Exames endoscópicos revelaram duas úlceras gástricas gigantes e exames patológicos confirmaram a presença do fungo. Contudo, o paciente faleceu antes do diagnóstico ser estabelecido e algum tratamento antifúngico ser iniciado ⁽³⁹⁾.

No primeiro caso da Itália, o paciente diagnosticado com Sars-Cov-2 e que desenvolveu uma mucormicose pulmonar era do sexo masculino, 66 anos e com histórico de hipertensão. Uma vez identificado o fungo do gênero *Rhizopus*, um tratamento antifúngico com Isavuconazol foi mantido junto com uma antibioticoterapia imediata, porém o paciente morreu após a admissão na UTI ⁽⁴⁰⁾.

Estudos *post-mortem*, no Reino Unido, revelaram a presença de mucormicose disseminada em um paciente do sexo masculino, 22 anos e positivo para COVID-19. A descoberta da presença do fungo só aconteceu após análises minuciosas feitas após o óbito, não sendo utilizado, portanto nenhum antifúngico no tratamento. Os autores indicam que outros patógenos fúngicos humanos, incluindo os gêneros envolvidos na mucormicose, podem complicar infecções associadas à COVID-19 ⁽⁴¹⁾.

Outro estudo relatou a maior ocorrência de mucormicoses associados à COVID-19. O estudo aconteceu em um hospital na Índia e os autores reportaram 13 casos. A média das idades foi maior nos não sobreviventes (49,5 anos), com maior chance de óbito naqueles com COVID grave, apresentando mortalidade geral de 64,3%. Além disso, diabetes mellitus estava presente em 61,5% dos pacientes com mortalidade de 75%. Cerca de 11 (84,6%) pacientes haviam recebido anteriormente esteróides para COVID-19. Condições que agravaram a situação dos pacientes e podem ter contribuído para esse desfecho ⁽⁴²⁾.

Os registros de *C. auris* associados à COVID-19 pelo mundo também começaram em 2020. A ocorrência de *C. auris* em um hospital na Índia, a qual infectou a maior parte dos pacientes com COVID-19 que estavam internados na UTI. A taxa de mortalidade foi de 60% ⁽⁴³⁾.

Um surto de infecção causada por *C. auris* associada à COVID-19 em 2020 em um hospital no México, afetou 12 pacientes que estavam sob ventilação mecânica. Destes, 6 pacientes desenvolveram candidemia, dos quais 5 vieram a óbito ⁽⁴⁴⁾.

Em dezembro de 2020 é feito o primeiro registro de *C. auris* no Brasil, contudo, é sugerido que a espécie deve ter sido introduzida vários meses antes do reconhecimento do primeiro caso ou surgiu localmente no litoral da cidade de Salvador (BA), já que havia restrições de viagem durante a pandemia de COVID-19 e ausência de histórico de viagens entre os pacientes ⁽⁵⁾.

O Departamento de Saúde da Flórida (EUA) foi notificado para 3 casos de candidemia e 1 caso de infecção urinária por *C. auris* em pacientes internados com COVID-19. Uma combinação de fatores, como profissionais de saúde usando várias camadas de jalecos e luvas na unidade COVID-19, uso prolongado da camada inferior de EPI, falhas na limpeza e desinfecção de equipamentos médicos compartilhados e falhas da higiene das mãos provavelmente contribuíram para transmissão generalizada de *C. auris*. Quando o hospital removeu suprimentos dos corredores, melhorou a limpeza e desinfecção, nenhuma outra transmissão de *C. auris* foi detectada nas pesquisas subsequentes ⁽⁴⁵⁾.

LEVANTAMENTO PATENTÁRIO

Os depósitos de pedido de patentes foram analisados nos bancos de dados conforme os termos utilizados nas buscas (**Tabela 2**). Ao total foram utilizados sete termos relacionados a infecções fúngicas e COVID. A palavra “Mucormycosis” foi a que obteve o maior resultado em todas as Bases de Dados, totalizando 121.226 depósitos, sendo o *Google Patents* com o maior registro de depósitos de patentes para este termo. Verificou-se que esta mesma palavra-chave, em português, foi a única que apresentou registros de depósitos de patentes na Base de dados nacional INPI. Dos 177.964 depósitos totais, nos bancos pesquisados, 43.056 (24,1%) são depósitos que associam COVID e os agentes das infecções fúngicas.

Tabela 2 – Distribuição de depósitos de patentes por Banco de Dados.

	<i>C. auris</i>	Mucormycosis	<i>C. auris</i> and COVID	Mucormycosis and COVID	Candidiasis and COVID	Coronavirus and Mucormycosis	Coronavirus and <i>C. auris</i>
INPI	0	2	0	0	0	0	0
WIPO	38	4247	16	12	33	936	95
<i>Googles Patents</i>	12.735	111.806	232	5815	21.436	12.679	440
ESPACENET	357	1539	15	8	29	305	55
LENS	552	3.632	16	9	31	814	82
Total	13.682	121.226	279	5.842	21.529	14.734	672

A Classificação Internacional de Patente (CIP) para os depósitos foi verificada, e a seção com maior número de depósitos foi a “seção A – Necessidades humanas”, seguido da “seção C – Química; Metalurgia; subsequente a “seção G – Física e finalmente a “seção B – Operações de Processamento; Transporte”.

DISCUSSÃO

Com o surgimento da COVID-19 no ano de 2019 e a sua rápida disseminação, se fez necessário a ampliação e a modificação das unidades de saúde ao redor do mundo, a fim de comportar o maior número de pacientes. Esse fator forneceu um ambiente com potencial para o surgimento e transmissão de infecções nosocomiais ⁽⁴⁶⁾.

Em razão das transições de hospitais gerais para instalações exclusivas de COVID-19, incluindo as expansões dos leitos de UTI, muitas unidades de saúde sofreram mudanças rápidas em sua estrutura, com isso, viabilizou a manifestação de coinfeções de outras doenças veiculadas por microorganismos, especialmente a *C. auris* ⁽⁴⁴⁾.

Em um hospital no México, o primeiro caso de infecção por *C.auris* foi diagnosticado em maio de 2020, este se encontrava em processo de transição para uma unidade de COVID-19 que estava sendo instalada, sendo concluída logo após a alta hospitalar do último paciente não infectado com SARS-CoV-2. Após três meses que a instalação foi concluída, houve um surto de *C. auris* associados à COVID-19, em três das UTIs, acometendo 12 pacientes. Todos os pacientes infectados faziam uso de ventilação mecânica, de cateteres centrais de inserção periférica (PICCs), cateteres urinários e estavam hospitalizados há vários dias (20-70 dias) ⁽⁴⁴⁾.

Algumas hipóteses foram levantadas por pesquisadores brasileiros, no qual se suspeita que indivíduos previamente saudáveis infectados por *C. auris* quando contaminados com o SARS-CoV-2, desenvolvem um quadro grave e foram submetidos a internações em unidades de terapia intensiva, a partir disso, são expostos amplamente a antibióticos e a procedimentos médicos invasivos, desenvolvendo superinfecções. Dessa maneira, é possível que a pandemia de COVID-19, esteja apressando a inserção e a dispersão de *C. auris* em ambientes nosocomiais, que anteriormente não existia ⁽⁵⁾.

Muitos relatórios apresentaram casos de coinfeções por COVID-19 com fungos patogênicos, principalmente pacientes que se encontravam gravemente doentes. Os fatores de riscos mais comuns encontrados nesses pacientes foram: a diabetes mellitus, insuficiência renal, uso de múltiplos antibióticos e de cateteres venosos centrais, outros fatores específicos relacionados à síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2) foram observados, tais como, o uso exacerbado de corticosteroides, que possui efeito imunossupressor de macrófagos e neutrófilos ⁽⁴⁷⁾. Diante disto, existe um grande interesse no esclarecimento de uma possível relação entre as respostas imunológicas da SARS-Cov-2 e a propensão para infecção ocasionada por *Candida spp.* ⁽⁴⁸⁾.

A provável dispersão da *C.auris* no Brasil mediante a situação pandêmica da COVID-19 pode proporcionar um impacto bastante negativo na evolução do quadro de saúde dos pacientes. O número incidente de pacientes em quadros graves do SARS-Cov-2 ocasionado pela segunda onda promoveu uma sobrecarga nos leitos dos hospitais brasileiros. Futuramente, essa superlotação e os recursos limitados para controlar as infecções, como por exemplo o uso prolongado EPIs serão um ambiente

propício para a *C.auris* se disseminar, contaminar dispositivos médicos invasivos e irromper infecções associadas a saúde ⁽⁵⁾.

A mucormicose tem sido relacionada em casos de COVID-19, principalmente na Índia, em função de seu histórico de disseminação em indivíduos com problemas imunológicos ⁽⁶⁾ ⁽⁷⁾. Além disso, a Índia possui a maior prevalência de adultos com diabetes em todo o mundo (9%), além de uma alta quantidade de casos de COVID-19, fatores que podem estar associados ao crescimento progressivo da mucormicose no país ⁽¹⁶⁾.

O coronavírus pode promover também a destruição dos eritrócitos, aumentando o nível de ferritina no sangue, proteína que atua como fonte nutritiva para fungos da ordem Mucorales ⁽⁴⁹⁾ ⁽⁵⁰⁾. Em conjunto aos exemplos citados acima, a utilização de glucocorticoides no tratamento da COVID-19 provoca imunossupressão no paciente, tornando-o mais suscetível a doenças infecciosas, como a mucormicose ⁽⁶⁾ ⁽⁷⁾. A deterioração endotelial e alveolar proporcionada pelo SARS-CoV-2 torna-se porta de entrada para fungos oportunistas ⁽⁶⁾.

É recomendável para prevenção da mucormicose, o uso de máscara em locais empoeirados, a utilização de roupas longas, luvas e sapatos fechados ao praticar jardinagem, bem como manter a higiene pessoal, controlar diabetes e realizar o monitoramento de glicose no sangue após a finalização do tratamento da COVID-19, assim como reduzir o uso de esteroides, descontinuar o uso de fármacos imunomoduladores e se hidratar de forma adequada ⁽¹⁹⁾.

O depósito de patente WO2021087463A1, **IMMUNOMODULATORY ANTI-CD73 ANTIBODIES AND USES THEREOF**, sendo depositado em 11 de fevereiro de 2020, trata-se de um trabalho que utiliza os anticorpos ANTI-CD73 para tratamento de câncer e de doenças infecciosas (como doenças fúngicas, virais, bacterianas e parasitológicas) e para a geração de anticorpos específicos de antígeno de in vivo em um indivíduo.

Outro depósito, WO2021096897A1, intitulado **ANTIMICROBIAL AND ANTIVIRAL, BIOLOGICALLY ACTIVE POLYMER COMPOSITES EFFECTIVE AGAINST SARS-COV-2 AND OTHER VIRAL, BACTERIAL AND FUNGAL TARGETS, AND RELATED METHODS, MATERIALS, COATINGS AND DEVICES**, de 20 de maio de 2021, trata de sais de polímeros de troca iônica biologicamente ativos. Esses polímeros ativados são exclusivamente tensoativos para uso em uma ampla gama de revestimentos, materiais e dispositivos antibacterianos, antifúngicos e antivirais, que serve para prevenir ou diminuir a transmissão de agentes patogênicos e/ou infecção de um indivíduo predisposto, como um paciente em uma unidade hospitalar. Os revestimentos, materiais e dispositivos resultantes são a base de um sistema que permite a construção de esferas de proteção, por exemplo, para proteger contra a transmissão do coronavírus (SARS-CoV-2) e outros patógenos virais e fúngicos em ambientes nosocomiais, instituições comunitárias, dentre outros tipos de ambientes.

O pedido de patente US2021220400A1, intitulado **INHIBITION OF CANDIDA AURIS BIOFILM FORMATION ON MEDICAL AND ENVIRONMENTAL SURFACES**

BY SILVER NANOPARTICLES, de 22 de julho de 2021, trata de um método que utiliza materiais e nanopartículas, no qual são acoplados a curativos têxtil ou de polímero, que inibem a formação de biofilme de fungos patogênicos, vírus, bactérias e suas combinações, que implicam em infecções relacionadas ao cuidado da saúde com grande consequências médicas e de elevada taxa de mortalidade.

O pedido de patente US7048953B2, intitulado **METHODS AND APPARATUS TO PREVENT, TREAT AND CURE INFECTIONS OF THE HUMAN RESPIRATORY SYSTEM BY PATHOGENS CAUSING SEVERE ACUTE RESPIRATORY SYNDROME (SARS)**, concedido em 23 de maio de 2006, descreve o uso de vapores de óleos essenciais botânicos para prevenção, tratamento e cura de infecções causadas por patógenos respiratórios que acometem a Síndrome Respiratória Aguda Grave ("SARS"). Esses vapores são inalados como um método prático que visa reduzir os riscos de infecção por agentes patogênicos que causam a SARS em locais públicos lotados.

CONCLUSÃO

Ao revisitar o histórico das infecções fúngicas ficou nítida a sua importância na saúde humana. Em sinergia com a COVID-19, principalmente naqueles pacientes com as comorbidades já relatadas, essas infecções podem prolongar o tempo de hospitalização, e até mesmo levar a um desfecho com o término da vida do paciente.

Tendo em vista o aumento do número de casos das infecções fúngicas associadas à COVID-19, a pesquisa bibliográfica indicou também um relevante número nas publicações de estudos que associam ambos os temas.

Em relação ao levantamento patentário, foi possível perceber que já havia um grande número de desenvolvimento de produtos e processos relacionados às infecções fúngicas no geral. Mas em associação com a pandemia de COVID-19, houve um aumento muito rápido dos depósitos de patentes que buscam desenvolver tratamentos, medicamentos que possam evitar consequências mais graves.

A crise sanitária oriunda da COVID-19, juntamente com a associação das infecções fúngicas, alavancou a produção de conhecimento, produtos e processos em curto espaço de tempo. Há produções científicas e patentárias de vários países do mundo que são extremamente importantes para orientar na melhor conduta a fim de evitar perdas de vidas humanas.

REFERÊNCIAS

1. Calderone R, Sun N, Gay-Andrieu F, Groutas W, Weerawarna P, Prasad S. Antifungal drug discovery: the process and outcomes. *Future Microbiology*. 2014 9, 791–805.

2. Hyde KD, Al-Hatmi AMS, Andersen B, Boekhout T, Buzina W, Dawson Jr. TL et al. The world's ten most feared fungi. *Fungal Diversity*. 2018. 93:161–194.
3. Brown GD, Denning DW, Gow NAR, Levitz SM, Netea MG, White TC. Hidden Killers: Human Fungal Infections. *Science Translational Medicine*. 2012. 4:1-9.
4. Rodrigues ML, Nosanchuk JD. Fungal diseases as neglected pathogens: A wake-up call to public health officials. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007964>
5. De Almeida JN Jr., Francisco EC, Hagen F, Brandão IB, Pereira FM, Presta Dias PH, de Miranda Costa MM, de Souza Jordão RT, de Groot T, Colombo AL. Emergência de *Candida auris* no Brasil em uma Unidade de Terapia Intensiva COVID-19. *Journal of Fungi*. 2021. 7(3): 220. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/jof7030220>.
6. Pandiar D, Kumar NS, Anand R, Kamboj M, Narwal A, Shameena PM. Does COVID 19 generate a milieu for propagation of mucormycosis? *Medical Hypotheses*. 2021. 152.
7. Garg D, Muthu V, Sehgal IS, Ramachandran R, Kaur H, Bhalla H et al. Coronavirus Disease (COVID-19) Associated Mucormycosis (CAM): Case Report and Systematic Review of Literature. *Mycopathologia*. 2021. 186:289-298.
8. CDC, United States Centers for Disease Control and Prevention. *Candida auris*. [acesso em 15 jun 2021]. Disponível em: <http://www.cdc.gov/fungal/diseases/candidiasis/candida-auris.html>
9. Lockhart SR, Etienne KA, Vallabhaneni S, Farooqi J, Chowdhary A, Govender NP et al. Simultaneous emergence of multidrug-resistant *Candida auris* on 3 continents confirmed by whole-genome sequencing and epidemiological analyses. *Clinical Infectious Diseases*. 2017. 64(2):134-140.
10. Antunes F, Veríssimo C, Pereira AA, Sabino R. *Candida auris*: emergência recente de um fungo patogénico multirresistente. *Acta Médica Portuguesa*. 2020. 33(10):680-684.
11. Satoh K, Makimura K, Hasumi Y, Nishiyama Y, Uchida K, Yamaguchi H. *Candida auris* sp. nov., a novel ascomycetous yeast isolated from the external ear canal of an inpatient in a Japanese hospital. *Microbiology and immunology*. 2009. 53(1):41-44.
12. 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*. *Journal of clinical microbiology*. 2011. 49(9):3139-3142.
13. Chowdhary A, Kumar VA, Sharma C, Prakash A, Agarwal K, Babu R et al. Multidrug-resistant endemic clonal strain of *Candida auris* in India. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2014. 33(6):919-926.

14. Magobo RE, Corcoran C, Seetharam S, Govender NP. *Candida auris*–associated candidemia, South Africa. *Emerging infectious diseases*. 2014. 20(7):1250-1251.
15. Calvo B, Melo ASA, Perozo-Mena A, Hernandez M, Francisco EC, Hagen F et al. First report of *Candida auris* in America: Clinical and microbiological aspects of 18 episodes of candidemia. *Journal of Infection*. 2016. 73(4):369-74.
16. Prakash A, Sharma C, Singh A, Singh PK, Kumar A, Hagen F et al. Evidence of genotypic diversity among *Candida auris* isolates by multilocus sequence typing, matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry and amplified fragment length polymorphism. *Clinical Microbiology and Infection*. 2016. 22(3):277.e1-9.
17. PAHO, Pan American Health Organization; WHO, World Health Organization. Epidemiological Alert. *Candida auris* outbreaks in health care services. Out 2016. [acesso em 16 jun 2021]. Disponível em: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=36354&lang=em.
18. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Anvisa orienta sobre controle e prevenção de infecções fúngicas. 15 jun 2021. [acesso em 29 jun 2021]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/anvisa-orienta-sobre-controle-e-prevencao-de-infecoes-fungicas>.
19. Balwan WK, Saba N, Rasool N. Epidemiology of Mucormycosis in India: A Notifiable Disease. *Saudi Journal of Pathology and Microbiology* 2021. 6(6):187-191.
20. Binder U, Maurer E, Lass-Flörl C. Mucormycosis – from the pathogens to the disease. *Clin Microbiol Infect*. 2014. 20(6):60-66.
21. Vehreschild JJ, Lass-Flörl C, Klimko N. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: An initiative of the ECMM in cooperation with the MSG ERC. *The Lancet Infectious Diseases*. 2019. 19(12):e405-e421.
22. Jeong W, Keighley C, Wolfe R, Lee WL, Slavin MA, Kong DCM, Chen SCA. The epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis: a systematic review and meta-analysis of case reports. *Clinical Microbiology and Infection*. 2019. 25:26-34.
23. Nucci M, Engelhardt M, Hamed K. Mucormycosis in South America: A Review of 143 reported cases. *Mycoses*. 2019. 62:730–738.
24. Prakash, H, Chakrabarti A. Epidemiology of Mucormycosis in India. *Microorganisms*. 2021. 9(3):523.
25. Chakrabarti A, Sood P, Denning D. Estimating Fungal Infection Burden in India: Mucormycosis Burden as a Case Study. *Leading International Fungal Education*. 2013. [acesso em 29 jun 2021]. Disponível em: <https://www.gaffi.org/wp-content/uploads/P1044.pdf>.

26. Fungo Negro: Brasil investiga pelo menos quatro casos de mucormicose. O Globo. Jun 2021. [acesso em 29 jun 2021]. Disponível em: <https://saude.ig.com.br/2021-06-05/fungo-negro-brasil-investiga-mucormicose-COVID-pandemia.html>.
27. Cruz EP. Hospital em SP investiga caso de mucormicose em paciente com COVID-19. Agência Brasil. São Paulo, 02 jun 2021. [acesso em 29 jun 2021]. Disponível em: <https://agenciabrasil.ebc.com.br/saude/noticia/2021-06/hospital-em-sp-investiga-caso-de-mucormicose-em-paciente-com-COVID-19>.
28. Zauli F. Governo do RN confirma primeiro caso de mucormicose em paciente do estado que teve COVID. G1 RN. 2021. [acesso em 29 jun 2021]. Disponível em: <https://g1.globo.com/rn/rio-grande-do-norte/noticia/2021/06/07/governo-do-rn-confirma-primeiro-caso-de-mucormicose-em-paciente-do-estado-que-teve-COVID.ghtml>.
29. Lemos V. 'Chegou com sinais de necrose no rosto', relata médico sobre diabético que morreu com mucormicose. BBC News Brasil. São Paulo, 9 jun 2021. [acesso em 29 jun 2021]. Disponível em: <https://www.bbc.com/portuguese/brasil-57409158>.
30. Gompertz OF, Gambale W, Corrêa B, Paula CR. Estrutura, Morfologia, Reprodução e Taxonomia dos Fungos. In: Trabulsi LR, Altherthum F. Microbiologia. 6. Ed. São Paulo: Atheneu, 2015.
31. Reid G, Lynch III JP, Fishbein MC, Clark NM. Mucormycosis. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. 2020. 41(1):99-114.
32. Cornely AO, Alastruey-Izquierdo A, Arenz D, Chen SCA, Dannaoui E, Hochhegger B 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. *THE LANCET Infectious Diseases*. 2019. 19(12).
33. Millon L, Larosa F, Lepiller Q, Legrand F, Rocchi S, Daguindau E et al. Quantitative Polymerase Chain Reaction Detection of Circulating DNA in Serum for Early Diagnosis of Mucormycosis in Immunocompromised Patients. *Clinical Infectious Diseases*. 2013. 56(10):95–101.
34. Baldin C, Soliman SSM, Jeon HH, Alkhazraji S, Gebremariam T, Gu Y et al. PCR-Based Approach Targeting Mucorales-Specific Gene Family for Diagnosis of Mucormycosis. *Journal of Clinical Microbiology*. 2018. 56(10):e00746-18.
35. Ling H, Yuan Z, Shen J, Wang Z, Xu Y. Accuracy of matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry for identification of clinical pathogenic fungi: a meta-analysis. *J Clin Microbiol*. 2014. 52(7):2573–2582.
36. Blaukamp TA, Hair S, Rosen MJ, Blair L, Lindner MS, Vilfan ID et al. Analytical and clinical validation of a microbial cell-free DNA sequencing test for infectious disease. *Nat Microbiol*. 2019. 4(4):663–674.

37. Mehta S, Pandey A. Rhino-Orbital Mucormycosis Associated With COVID-19. *Cereus*. 2020. 12(9): e10726.
38. Werthman-Ehrenreich A. Mucormycosis with orbital compartment syndrome in a patient with COVID-19. *American Journal of Emergency Medicine*. 2021. 42:264.e5–264.e8.
39. Monte Jr ES, Dos Santos MEL, Ribeiro IB, Luz GO, Baba ER, Hirsch BS et al. Rare and Fatal Gastrointestinal Mucormycosis (Zygomycosis) in a COVID-19 Patient: A Case Report. *Clinical Endoscopy*. 2020. 53:746-749.
40. Pasero D, Sanna S, Liperi C, Piredda D, Branca GP, Casadio L et al. A challenging complication following SARS-CoV-2 infection: a case of pulmonary mucormycosis. *Infection*. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s15010-020-01561-x>.
41. Hanley B, Naresh KN, Roufousse C, Nicholson AG, Weir J, Cooke GS et al. Histopathological findings and viral tropism in UK patients with severe fatal COVID-19: a post-mortem study. *Lancet Microbe*. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/>.
42. Singh Y, Ganesh V, Kumar S, Patel N, Aggarwala R, Soni KD, Trikha A. Coronavirus Disease-Associated Mucormycosis from a Tertiary Care Hospital in India: A Case Series. *Cureus*. 2021. 13(7): e16152. DOI 10.7759/cureus.16152.
43. Chowdhary A, Bansidhar T, Singh A, Sharma A. Multidrug-Resistant *Candida auris* Infections in Critically Ill Coronavirus Disease Patients, India, April-July 2020. *Emerging Infectious Diseases*. 2020. 26(11): 2694–2696.
44. Villanueva-Lozano H, Treviño-Rangel RJ, González GM, Ramírez-Elizondo MT, Lara-Medrano R, Aleman-Bocanegra MC, Guajardo-Lara CE et al. Outbreak of *Candida auris* infection in a COVID-19 hospital in Mexico. *Clinical Microbiology and Infection*. 2021. 27(5):813-816.
45. Prestel C, Anderson E, Forsberg K, Lyman M, de Perio MA, Kuhar D et al. *Candida auris* Outbreak in a COVID-19 Specialty Care Unit — Florida, July–August 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2020. 70(2):56-56.
46. Auerbach A, O’Leary KJ, Greysen R, Harrison JD, Kripalani S, Ruhnke GW et al. Hospital ward adaptation during the COVID-19 pandemic: a national survey of academic medical centers. *J Hosp Med*. 2020. 15(8):483-488.
47. Arastehfar A, Carvalho A, Nguyen MH, Hedayati MT, Netea MG, Perlin DS et al. COVID-19-associated candidiasis (CAC): an underestimated complication in the absence of immunological predispositions? *Journal of Fungi*. 2020. 6(4):211
48. Al-Hatmi AMS, Mohsin J, Al-Huraizi A, Khamis F. COVID-19 associated invasive candidiasis. *Journal of Infection*. 2021. 82(2):e45-e46

49. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020. 180(7):934-943.
50. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet.* 2020. 395:1054-1062.

Artigo recebido em: 22/08/2021

Artigo aprovado em: 24/01/2022

Artigo publicado em: 15/05/2022