Doenças Infecciosas e Parasitárias
Edição XII

Capítulo 29

ASPECTOS GERAIS DAS MUCORMICOSES INVASIVAS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DE LITERATURA

JANIO JUNIOR DIAS SOUSA[1]
GABRIELA ALCÂNTARA SEIXAS[1]
JÚLIA MATOS MARQUES MARTINS [1]
GUILHERME ALVES PEREIRA BARROZO[1]
ANA LAURA VILAS BOAS PASCOALINO BUENO[1]
ISABELE BARROSO[1]
ARTHUR CARVALHO RODRIGUES[1]
DÁRIO PASSOS NETO[1]
HELIARA MARIA SPINA CANELA[2]

1. Discente - Graduação em medicina - Faculdade de Medicina de Formosa - UniRV.
2. Docente - Professora do curso de graduação em medicina - Faculdade de Medicina de Formosa - UniRV.

Palavras-chave:
Mucorales; Fungos; Infecções invasivas.

Doi 10.59290/978-65-6029-129-4.29

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

As mucormicoses sistêmicas representam um espectro de infecções fúngicas invasivas, com significativo impacto clínico. Essas infecções, altamente invasivas e potencialmente letais, são desencadeadas por fungos oportunistas da ordem Mucorales, incluindo os gêneros *Rhizopus* spp., *Mucor* spp., *Lichtheimia* spp., entre outros (SPELLBERG *et al*., 2009). Tais condições manifestam-se em diversas apresentações, desde formas rinocerebrais, pulmonares e cutâneas até gastrointestinais e disseminadas (CORNELY *et al*., 2019).

A infecção ocorre predominantemente pela inalação de esporos dispersos no ambiente, sendo os pulmões e os seios da face os sítios mais comuns. No entanto, lesões traumáticas e até mesmo a ingestão acidental de esporos podem desencadear infecções por Mucorales (RIBES *et al.*, 2000).

O cenário clínico para o desenvolvimento das mucormicoses é frequentemente moldado por fatores de risco bem estabelecidos, dos quais destaca-se a imunossupressão e neutropenia, presentes em pacientes com câncer, transplantados e aqueles em terapia com corticosteroides. Ainda, a DM mal controlada e traumas também são elencados como fatores que favorecem tais infecções (SPELLBERG *et al*., 2009; KONTOYIANNIS *et al*., 2010).

Diante desses desafios, objetiva-se, com esse estudo, avançar na compreensão das umcormicoses, desde infecção, diagnóstico, tratamento, até a implementação de estratégias eficazes de prevenção, explorando tanto seus aspectos clínicos quanto os avanços recentes na pesquisa e no manejo das infecções fúngicas advindas dessa ordem.

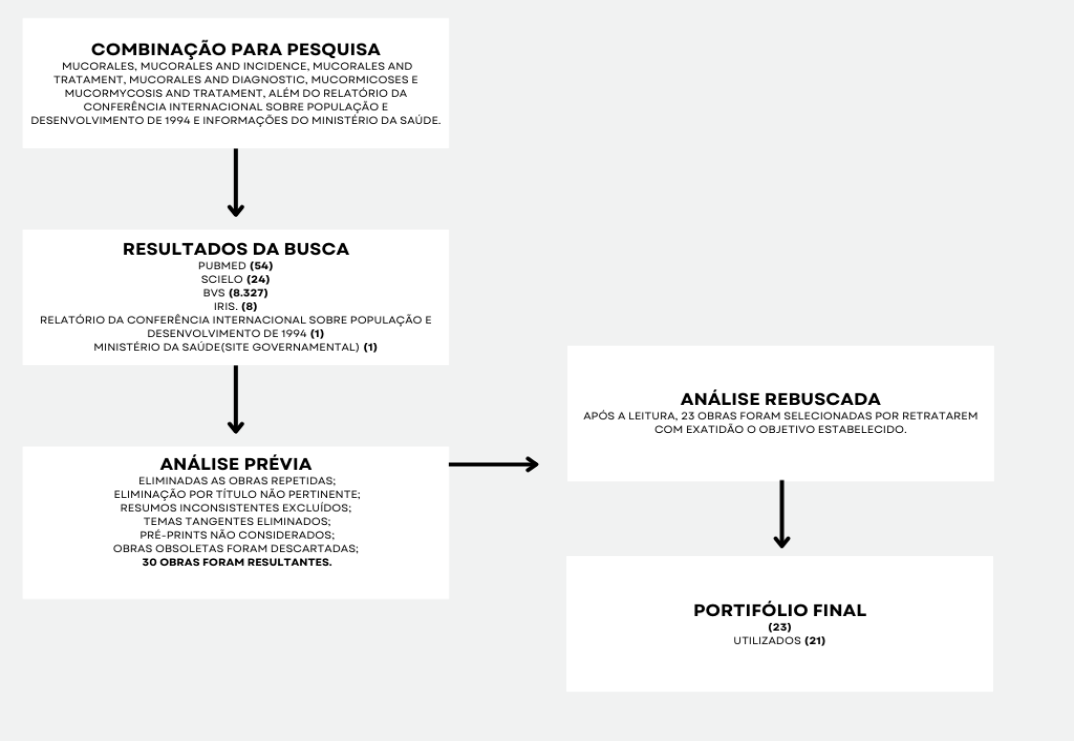
MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, realizada entre os meses de março e maio de 2024, que utilizou as bases de dados: SciELO, PubMed e BVS. Foram coletadas fontes publicadas entre 2000 e 2024 e os seguintes descritores e operadores booleanos: mucorales, mucorales AND incidence, mucorales AND treatment, mucorales AND diagnostic, mucormycosis e mucormycosis AND tratament. Selecionados 30 artigos que tinham mucorales como alvo de estudo, foram, então, submetidos aos critérios de inclusão e exclusão. Ainda, documentos oficiais do Ministério da Saúde e um relatório advindo da Conferência Internacional sobre População e Desenvolvimento, realizada em 1994, foram considerados para seleção.

Foram escolhidas referências em inglês, português e espanhol, disponibilizadas para leitura de forma gratuita e que abordassem, com viés científico, o tema desta pesquisa. Como critério de exclusão, foram eliminadas as pesquisas que não tinham como temática central as mucormicoses, indisponíveis de forma integral e gratuita para leitura, pesquisas com dados dúbios, trabalhos apresentados em forma de resumo e pré-*prints*.

Sendo assim, os resultados foram redigidos de forma descritiva e subdivididos em tópicos temáticos.

Figura 29.1 Metodologia - busca das fontes bibliográficas



RESULTADOS E DISCUSSÃO

As mucormicoses sistêmicas são um conjunto de infecções oportunistas, altamente invasivas, causadas por fungos da ordem Mucorales, dos gêneros *Rhizopus* spp., *Rhizomucor* spp., *Lichtheimia* spp. e *Cunninghamella* spp. Esses fungos estão amplamente distribuídos no solo, na folhagem, nas fezes de animais e no ar em todo o mundo. Tais infecções não apresentam transmissão direta entre seres humanos ou animais, sendo necessária a aquisição dos esporos fúngicos presentes no ambiente por meio de inalação, por via cutânea ou mucosa, quando há ruptura da barreira da pele ou da mucosa por ferida, por trauma ou grandes queimaduras e por via digestiva, quando há a ingestão de produtos contaminados (BRASIL, 2022).

O interesse nestas infecções aumentou significativamente o acometimento de pacientes com Covid-19 por esses patógenos. A maior parte dos casos de mucomicose é observada em pacientes imunocomprometidos, como os transplantados de órgãos sólidos, com neoplasias hematológicas, neutropenia, com diabetes mellitus (DM) não controlada e em uso de corticosteroides. As manifestações clínicas variam conforme o órgão afetado, podendo apresentar-se como mucormicoses rino-órbito-cerebral, pulmonar, cutânea, gastrointestinal ou disseminada (JEONG *et al.*, 2019). Ainda, os Mucorales foram recentemente classificados como patógenos prioritários pela Organização Mundial da Saúde (WHO, 2022).

Mucormicose rino-órbito-cerebral

A forma rino-órbito-cerebral possui rápido acometimento e desenvolvimento, com conseguente alta morbimortalidade. É comumente adquirida pela inalação de esporos, majoritariamente em pacientes imunologicamente vulneráveis, os quais, em grande parte, são atestados com dificuldades de controle da DM (BHATTACHARYYA *et al.*, 2021).

Sua disseminação tecidual ocorre por meio do crescimento das hifas no tecido, com lesão

da órbita nasal, perda de visão, oftalmoplegia e invasão do tecido do seio cavernoso, evidenciada com ressonância magnética. Dessa maneira, ao instalar-se em tal região anatômica, causa inicialmente sinusite, posteriormente trombose, ao atingir os vasos locais, e necrose tecidual (GUIMARÃES & MOURA, 2022).

Mucormicose pulmonar

A forma pulmonar da mucormicose é uma condição invasiva e grave, adquirida pela inalação de esporos, que são ubíquos no ambiente, sendo encontrados no solo, material em decomposição e em diversos substratos orgânicos. Esta ocorre quando os esporos dos fungos são inalados e chegam aos bronquíolos e alvéolos dos pulmões (OPARA, 2022).

Uma vez dentro do trato respiratório, os esporos germinam e formam hifas, estruturas fúngicas alongadas que podem invadir os tecidos pulmonares. Isso leva a sintomas como febre, dispneia, tosse produtiva, e em casos mais graves, hemoptise. Essas hifas podem, então, se disseminar, causando infarto e necrose dos tecidos pulmonares. Ainda, o ambiente ácido nos tecidos necrosados proporciona um ambiente favorável para o crescimento dos fungos, facilitando ainda mais a sua disseminação e invasão dos tecidos circundantes. Em pacientes com DM descontrolada, o alto nível de glicemia sérica favorece o crescimento fúngico (WATKINS *et al.*, 2018).

Os sintomas incluem febre, tosse, dispneia, hemoptise, dor torácica e, em casos graves, insuficiência respiratória aguda (OPARA, 2022). Os fatores de risco incluem neutropenia, terapia imunossupressora ou outras condições subjacentes que comprometem o sistema imunológico, além de DM descompensada (PERUGINI *et al.,* 2023).

Mucormicose cutânea

A mucormicose cutânea ocorre por inoculação traumática de estruturas fúngicas pertencentes aos Mucorales, a forma primária, ou por disseminação de formas invasivas, sendo denominada de secundária. Não existem sinais específicos, entretanto, um dos achados mais comuns é uma placa endurecida que evolui rapidamente para necrose. As áreas mais atingidas são braços, pernas, couro cabeludo, face, tórax, costas, abdômen, períneo, mama, pescoço e região glútea. Assim como para as outras mucormicoses, imunocomprometimento e DM mal controlado são os principais fatores de risco (CASTREJÓN-PÉREZ *et al*., 2017).

Essa forma clínica apresenta início gradual ou fulminante, com placas endurecidas que se tornam necróticas. Outras apresentações incluem nódulos úlceras, lesões purpúricas e placas inchadas e escamosas. A forma secundária geralmente é mais frequente que a primária. Ainda, observa-se febre, celulite periorbital, edema periorbital, oftalmoplegia, proptose, perda de visão e outros déficits neurológicos (CASTREJÓN-PÉREZ *et al*., 2017).

Mucormicose gastrointestinal

A forma gastrointestinal é mais rara e tem maior prevalência em crianças, com maior risco associado a neonatos prematuros e com baixo peso ao nascer. Já em adultos jovens, os fatores de risco incluem infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), DM, neoplasias hematológicas, quimioterapia, úlceras pépticas preexistentes, uso de corticosteroides e transplantes (BUSBAIT *et al*., 2020; MAHAJAN *et al*., 2022).

As regiões anatômicas atingidas por essa forma incluem estômago, cólon, intestino delgado e esôfago. Clinicamente, observa-se distensão abdominal, diarreia sanguinolenta, dor abdominal, febre e alteração dos hábitos intes-

tinais. Ainda, a perfuração visceral pode ocorrer e ser acompanhada de infecções secundárias (BUSBAIT *et al*., 2020; MAHAJAN *et al*., 2022).

A taxa de mortalidade da mucormicose gastrointestinal é alta e está possivelmente associada com a demora no diagnóstico e a presença de infecções polimicrobianas secundárias (AROUCA *et al*., 2022).

Mucormicose disseminada

A mucormicose disseminada é uma infecção grave e potencialmente fatal, sendo caracterizada pela disseminação da infecção para duas ou mais áreas não adjacentes ou pela presença de estruturas fúngicas no sangue, o que aumenta significativamente a gravidade e o risco para o paciente (JEONG *et al.*, 2019).

Assim como para as demais formas, a umcormicose invasiva é mais comum em pacientes com comorbidades subjacentes que comprometem o funcionamento do sistema imunológico. Entretanto, a forma disseminada é observada especialmente em pacientes gravemente imunocomprometidos, tais como aqueles com neoplasias hematológicas e transplantados (STEINBRINK & MICELI, 2021).

A forma disseminada apresenta altas taxas de mortalidade, que variam de 23 a 80% em adultos e até 73% em crianças. O diagnóstico tardio e a resistência aos antifúngicos contribuem para essas taxas elevadas (WHO, 2022).

Cenário pós-Covid-19

Durante a pandemia de Covid-19, as umcormicoses foram extensamente citadas e noticiadas pela mídia. Conhecidas como “fungo preto”, pela coloração escura adquirida pelo tecido afetado pela invasão fúngica, as mucormicoses surgiram como infecções secundárias em pacientes com Covid-19 grave. A interação entre o vírus SARS-CoV-2 e o sistema imunológico, além do uso de imunossupressores, favorece a infecção, bem como os conhecidos fatores de risco para o desenvolvimento da forma grave da Covid-19, que também favorecem essas infecções fúngicas, tais como DM não controlada. Ainda, o tempo de hospitalização, principalmente em unidades de terapia intensiva (UTI), é um importante fator de risco (FAIYAZUDDIN *et al*., 2023).

No Brasil, durante a pandemia, conforme evidenciado pelos dados do Ministério da Saúde de outubro de 2021, foram registrados 90 casos de mucormicose, dos quais 47 pacientes foram diagnosticados com Covid-19. A distribuição dos casos ao longo dos anos apresentou variações, com um aumento notável em 2021, totalizando 99 casos, seguido por 14 casos registrados até março de 2022. Além disso, é importante ressaltar que esses números podem não refletir integralmente a incidência real da mucormicose no Brasil, uma vez que a doença não está incluída na vigilância de rotina (BRASIL, 2022).

Diagnóstico das mucormicoses

O diagnóstico das mucormicoses é baseado na análise dos sinais e sintomas e exames complementares. O isolamento dos fungos em amostras clínicas, por cultura e técnicas moleculares, é importante para o diagnóstico. No Brasil, a Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), por meio do Laboratório de Referência Nacional (LRN) de Micoses Sistêmicas do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, recebe amostras biológicas e isolados fúngicos para identificar as espécies causadoras de mucormicoses ou confirmar identificações prévias. Ainda, exames de imagem podem ser úteis para o diagnóstico e análise da evolução da doença (BRASIL, 2022).

Tratamento das mucormicoses

O tratamento de tais infecções exige uma abordagem multifacetada que combina terapia antifúngica sistêmica, remoção cirúrgica e controle rigoroso dos fatores de risco subjacentes. A efetividade do tratamento varia de acordo com o sítio anatômico acometido, a extensão do comprometimento tecidual e a condição imunológica do paciente.

A terapia antifúngica é sistêmica e inclui a anfotericina B lipossomal, que é o fármaco padrão para o tratamento dessas condições, apresentando boa distribuição tecidual e menor nefrotoxicidade em comparação com a forma convencional (KULKARNI *et al*., 2022). O isavuconazol é uma alternativa eficaz, com perfil de segurança favorável e administração oral disponível (CHAO *et al.*, 2022). O posaconazol apresenta atividade contra os Mucorales e pode ser utilizado como terapia de manutenção após o tratamento inicial com anfotericina B lipossomal ou isavuconazol (ALMYROUDI *et al*., 2022).

A remoção completa do tecido infectado é crucial para limitar a progressão da infecção, sendo aliada à terapia antifúngica. Sua extensão considera a localização da infecção, a viabilidade do tecido e o estado geral do paciente (KULKARNI *et al*., 2022).

O controle das condições subjacentes, como o controle glicêmico no DM, o controle da imunossupressão nos pacientes transplantados e em uso de imunossupressores e a correção de desordens hematológicas como a neutropenia são essenciais para a resolução das mucormicoses (ALMYROUDI *et al*., 2022; CHAO *et al*., 2022; KULKARNI *et al*., 2022).

CONCLUSÃO

As mucormicoses são infecções fúngicas oportunistas, emergentes e não transmissíveis, que podem apresentar altas taxas de mortalidade. Tais infecções estão associadas a vários fatores de risco, que envolvem imunocomprometimento, como DM não controlado, uso de imunossupressores e neoplasias hematológicas. Podem acometer várias regiões anatômicas, exibindo diferentes sinais e sintomas, tornando seu diagnóstico desafiador. O tratamento também é complexo, uma vez que os acometidos exibem fatores de risco que tornam sua recuperação dificultada. Assim, para que a taxa de sobrevida seja otimizada, os profissionais de saúde devem ser conscientizados e capacitados, a fim de diagnosticar e tratar tais condições de maneira adequada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALMYROUDI, M.P. *et al.* Clinical phenotypes of COVID-19 associated mucormycosis (CAM): a comprehensive review. Diagnostics, v. 12, p. 3092, 2022. doi: 10.3390/diagnostics12123092.

AROUCA, J.S.D.C. *et al*. Abdome agudo obstrutivo por mucormicose em paciente imunossuprimido pós-COVID-19. Relatos de Casos Cirúrgicos do Colégio Brasileiro de Cirurgiões, v. 8, 2022. doi: 10.30928/2527-2039e-20223207.

BHATTACHARYYA, A. *et al.* Rhino-orbital-cerebral-mucormycosis in COVID-19: a systematic review. Indian Journal of Pharmacology, v. 53, p. 317, 2021. doi: 10.4103/ijp.ijp_419_21.

BRASIL. Ministério da Saúde. Mucormicose (Fungo Negro). Ministério da Saúde, 2022. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/m/mucormicose/mucormicose. Acesso em: 9 maio 2024.

BUSBAIT, S. *et al*. A cecal mucormycosis mass mimicking colon cancer in a patient with renal transplant: a case report and literature review. The American Journal of Case Reports, v. 21, e926325, 2020. doi: 10.12659/AJCR.926325.

CASTREJÓN-PÉREZ, A.D. *et al.* Cutaneous mucormycosis. Anais Brasileiros de Dermatologia, v. 92, p. 304, 2017. doi: 10.1590/abd1806-4841.20176614.

CHAO, C.-M. *et al*. COVID-19 associated mucormycosis: an emerging threat. Journal of Microbiology, Immunology and Infection, v. 55, p. 183, 2022. doi: 10.1016/j.jmii.2021.12.007.

CORNELY, O.A. *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, v. 19, e405, 2019. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30312-3.

FAIYAZUDDIN, M. *et al.* Virulence traits and novel drug delivery strategies for mucormycosis post-COVID-19: a comprehensive review. Frontiers in Immunology, v. 14, p. 1264502, 2023. doi: 10.3389/fimmu.2023.1264502.

GUIMARÃES, J.A.D. & MOURA, F.C. Refractory rhino-orbito-cerebral mucormycosis treated with intraconal amphotericin B. Arquivos Brasileiros de Oftalmologia, v. 85, 2022. doi: 10.5935/0004-2749.20220009.

JEONG, W. *et al.* The epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis: a systematic review and meta-analysis of case reports. Clinical Microbiology and Infection, v. 25, p. 26, 2019. doi: 10.1016/j.cmi.2018.07.011.

KONTOYIANNIS, D.P. *et al*. Prospective surveillance for invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients, 2001–2006: overview of the transplant-associated infection surveillance network (TRANSNET) database. Clinical Infectious Diseases, v. 50, p. 1091, 2010. doi: 10.1086/651263.

KULKARNI, M. *et al.* Oral mucormycosis: an inevitable complication of COVID-19. Journal of Family Medicine and Primary Care, v. 11, p. 1672, 2022. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_1599_21.

MAHAJAN, N. *et al.* Gastrointestinal mucormycosis in the pediatric age group: an evolving disease. International Journal of Clinical and Experimental Pathology, v. 15, p. 323, 2022.

OPARA, N.U. A rare case of pulmonary and gastrointestinal mucormycosis due to Rhizopus spp. in a child with chronic granulomatous disease. Infectious Disease Reports, v. 14, p. 579, 2022. doi: 10.3390/idr14040062.

PERUGINI, Â.L. *et al*. Mucormicose pulmonar: uma análise a partir de um relato de caso. Ciências da Saúde, v. 26, 2023. doi: 10.5281/zenodo.8423635.

RIBES, J.A. *et al*. Zygomycetes in human disease. Clinical Microbiology Reviews, v. 13, p. 236, 2000.

SPELLBERG, B. *et al.* Recent advances in the management of mucormycosis: from bench to bedside. Clinical Infectious Diseases, v. 48, p. 1743, 2009. doi: 10.1086/599105.

STEINBRINK, J.M. & MICELI, M.H. Mucormycosis. Infectious Disease Clinics of North America, v. 35, p. 435, 2021. doi: 10.1016/j.idc.2021.03.009.

WATKINS, T.N. *et al*. Inhibition of EGFR signaling protects from mucormycosis. mBio, v. 9, e01384-18, 2018. doi: 10.1128/mBio.01384-18.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. WHO fungal priority pathogens list to guide research, development and public health action. Geneva: World Health Organization, 2022.