

## INFECÇÃO PELO FUNGO NEGRO (MUCORMICOSE) ASSOCIADA À COVID-19

*Péricles Dourado (BM, Msc),  
Luciana Vieira (Ft, MBA, Msc, PhD), Alessandra Lima (CD, MBA, Msc, PhD)*  
16 de junho de 2021

No decorrer da pandemia provocadas pelo SARS-CoV-2, outra ameaça iminente surgiu na Índia na forma de **Mucormicose Associada à COVID-19 (MAC)**, onde há aumento de relatos de casos de mucormicose rino-orbital em pessoas com diagnóstico positivo para COVID-19 (RAUT & HUY, 2021 & SINGH et al, 2021). A partir de dados divulgados pela imprensa, o Centro Europeu de Prevenção e Controle das Doenças (ECDC) relatou que o governo indiano declarou como epidemia o surto de mucormicose ou “fungo negro” que está afetando vários pacientes com COVID-19 (ECDC, 2021).

Mucormicose, anteriormente denominada zigomicose, é uma infecção fúngica rara, porém grave, causada por um grupo de microrganismos da ordem *Mucorales*. Estes agentes infecciosos estão dispersos pelo meio ambiente e podem ser encontrados no solo e na matéria orgânica em decomposição sendo que a exposição a esporos transportados pelo ar é muito comum, o que pode levar ao acometimento dos seios paranasais ou pulmões. Além disso, a infecção também pode ocorrer na pele após um corte, queimadura ou outro tipo de lesão. O termo “fungo negro”, usado para designar esta doença, advém das lesões escuras que surgem em decorrência da necrose tecidual nos indivíduos acometidos por esta patologia (CDC, 2021 & LEVITZ et al, 2021).

Os principais fatores de risco para a mucormicose são: diabetes mellitus não controlado e imunossupressão devido a câncer hematológico ou prescrição de agentes imunossupressores como corticosteroides. As principais formas clínicas são a mucormicose rino-órbito-cerebral e a pulmonar. Sendo que a primeira se inicia com uma sinusite que, com o passar dos dias, evolui para o acometimento de tecidos vizinhos podendo resultar em desfiguração facial, paralisia de nervos cranianos, cegueira e invasão do cérebro pelo agente infeccioso (LEVITZ et al, 2021).

O tratamento requer remoção cirúrgica dos tecidos acometidos (o que pode levar a mutilações) e uso de agentes antifúngicos, dentre os quais a droga de escolha para o tratamento inicial é a anfotericina B, de preferência como uma formulação lipídica. A mortalidade é alta se houver demora no diagnóstico e início das intervenções (LEVITZ et al, 2021 & RAVANNAVAR et al, 2021), um atraso de até 6 dias no início do tratamento eleva a mortalidade de 35% para 66% em 30 dias (SEN et al, 2021).

Para o manejo bem-sucedido da mucormicose são essenciais: alto índice de suspeita clínica, baixo limiar para diagnóstico em pacientes com fatores de risco, uso de recursos de neuroimagem e testes diagnósticos específicos; somados ao esforço coordenado de uma equipe multidisciplinar incluindo profissionais das áreas de oftalmologia, otorrinolaringologia, infectologia, neurocirurgia, cuidados críticos / intensivistas, microbiologia e o departamento de patologia (RAVANNAVAR et al, 2021).

Na Índia, a incidência de mucormicose tem aumentado mais rapidamente durante a segunda onda ao comparar com o período da primeira onda de COVID-19 e as causas mais comumente atribuídas a esse aumento são diabetes não controlada, uso excessivo de corticosteroides e permanência prolongada na unidade de terapia intensiva (RAUT & HUY, 2021). Sarda e colaboradores (2021) abordam as seguintes hipóteses para tentar entender o porquê do aumento da incidência da MAC na Índia mas, ao final, afirmam que mais pesquisas precisam ser realizadas para melhor compreender todos os fatores envolvidos neste processo:

- A pressão da segunda onda da COVID-19 sobre o sistema de saúde indiano fez com que muitos pacientes com COVID-19 leve a grave se tratassem inadequadamente em casa com esteroides ou outras drogas, levando a um monitoramento abaixo do ideal da glicemia e dos sinais precoces da mucormicose;
- Antes da pandemia, a prevalência da mucormicose na Índia era, pelo menos, 70 vezes maior do que em outros países;
- Há predomínio ambiental de algumas espécies de *Mucorales* em solo indiano;
- Na Índia vive o segundo maior grupo de diabéticos no mundo (prevalência próxima de 9%) sendo que até 42% dos integrantes deste grupo não foram diagnosticados;
- Abertura de novos canteiros de obras;
- Superlotação;
- Uso prolongado de máscaras anti-higiênicas.

Em um estudo retrospectivo multicêntrico realizado no período de setembro a dezembro de 2020 por toda a Índia para comparar a epidemiologia e os desfechos dos casos de MAC, os pesquisadores fizeram as seguintes observações (PATEL et al, 2021):

- Dos 287 pacientes com mucormicose, 187 (65,2%) tiveram MAC;
- Houve aumento de 2,1 vezes do número de casos de mucormicose no período estudado em comparação com o total entre setembro a dezembro do ano de 2019;
- O número de casos de mucormicose não relacionada à COVID-19 não diferiram muito entre os períodos analisados (2019 e 2020), indicando que o aumento de 2020 ocorreu principalmente em decorrência da MAC (figura 1);
- A prevalência da MAC foi de 0,27% entre os pacientes internados em enfermarias devido à COVID-19 e de 1,6% nas UTIs;

- Diabetes mellitus não controlado foi a comorbidade mais comum entre os pacientes com MAC e os não-MAC;
- COVID-19 foi a única doença de base em 32,6% dos pacientes com MAC;
- A taxa de letalidade por mucormicose em 12 semanas foi de 45,7%, mas foi semelhante para pacientes com MAC e não-MAC;
- Idade, acometimento rino-orbital-cerebral e admissão à unidade de terapia intensiva foram associados a taxas aumentadas de mortalidade;
- O uso sequencial de antifúngicos em qualquer local foi associado à melhora da sobrevida em 6 e 12 semanas, independentemente do local anatômico da mucormicose;
- De forma independente, hipoxemia relacionada a COVID-19 e uso impróprio de glicocorticoide foram associados com a MAC;
- A pandemia de COVID-19 levou ao aumento da mucormicose na Índia, em parte devido ao uso inadequado de glicocorticoides.

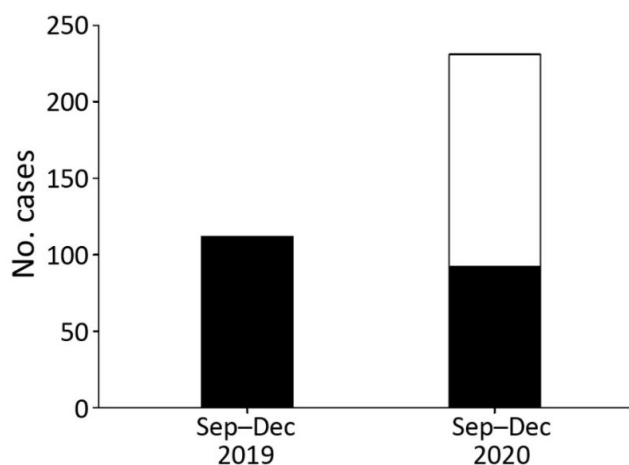


Figura 1 – Número cumulativo de casos de mucormicose durante setembro-dezembro de 2019 e setembro-dezembro de 2020 em 10 centros de saúde, Índia (PATEL et al, 2021).

Na figura acima, a seção de barra branca indica mucormicose associada à COVID-19 (MAC); seções de barra preta indicam casos não-MAC. Durante 2019, 112 casos de mucormicose foram detectados, mas um total de 231 casos, 92 não-MAC e 139 MAC, foram detectados em 2020 (PATEL et al, 2021).

Na revisão sistemática de dados disponíveis na literatura até 13 de maio de 2021, Singh e colaboradores (2021) verificaram que, até a conclusão da análise, 82 de 101 casos de mucormicose em pacientes com COVID-19 eram provenientes da Índia; além disso, 80% dos pacientes tinham diabetes e, em 76,3% dos casos, tratamento com corticosteroide foi ministrado para tratar a doença causada pelo novo coronavírus.

No Irã, um estudo transversal descritivo multicêntrico conduzido de abril a setembro de 2020 avaliou 15 pacientes com COVID-19 que desenvolveram mucormicose, sendo que, a idade média destes indivíduos foi de 52 anos, 66% eram do sexo masculino, o intervalo médio entre o diagnóstico de COVID-19 e o de mucormicose foi de 7 dias, 86% tinham diabetes mellitus e 46,6% receberam terapia intravenosa com corticosteroide (PAKDEL et al, 2021).

A forma grave da COVID-19, atualmente, é tratada com glicocorticoides sistêmicos e as infecções fúngicas oportunistas são motivos de preocupação em tais pacientes. Embora a aspergilose pulmonar associada a COVID-19 seja cada vez mais reconhecida, a mucormicose é rara e, geralmente, **se desenvolve entre 10 – 14 dias após hospitalização** (GARG et al, 2021). Segundo Garg e colaboradores (2021), diabetes mellitus foi o fator de risco mais comum e a terapia concomitante com glicocorticoides provavelmente aumenta o risco de MAC. Com isso, deve-se evitar o uso de glicocorticoides em casos leves de COVID-19 (sem hipoxemia) e também o uso de doses mais altas destes medicamentos (RAVANAVAR et al, 2021).

Elaborou-se a hipótese de que as alterações no organismo em decorrência da infecção pelo SARS-CoV-2 como hipertermia, aumento da ferritina, imunossupressão, alteração no metabolismo de carboidratos e lesão endotelial fazem com que os indivíduos afetados pela COVID-19 apresentem um risco maior do que o normal de contrair infecções oportunistas, especialmente a mucormicose, o que deve ser levado em consideração na elaboração do plano de tratamento (PANDIAR et al, 2021).

Quanto aos diferentes prognósticos, 33% dos pacientes foram submetidos a exenteração orbitária, enquanto 47% morreram de mucormicose. Seis pacientes (40%) receberam terapia antifúngica combinada e nenhum destes morreu. Os autores informam que os médicos devem estar cientes de que a mucormicose pode ser uma complicação da COVID-19 em pacientes de alto risco, sendo que o diabetes mellitus fora de controle é um importante fator predisponente para a MAC. E sugerem que seja realizada vigilância sistemática para o controle do diabetes mellitus além de educação médica sobre o diagnóstico precoce da MAC (PAKDEL et al, 2021).

Tendo em vista as graves repercussões da tríade mucormicose, diabetes e COVID-19 na Índia, Banerjee e colaboradores (2021) publicaram os possíveis meios e precauções para conter a magnitude da epidemia de mucormicose associada à COVID-19 naquele país:

- Sanitização e manuseio adequados de cilindros de gás oxigênio;
- Descontaminação adequada do ambiente hospitalar;
- Uso de umidificadores de oxigênio descartáveis;
- Uso de água destilada limpa em umidificadores e concentradores de oxigênio;

- Uso de glicocorticoides para o manejo da COVID-19 na dose mais baixa possível e, se possível, limitar a duração desta intervenção;
- Evitar o uso de suplementos de ferro e zinco para o manejo da COVID-19;
- Evitar o uso de voriconazol como profilaxia antifúngica;
- Evitar o uso de antibióticos de amplo espectro, a menos que indicado;
- Manutenção rigorosa da higiene pessoal mesmo após a recuperação da COVID-19;
- Evitar viver em um ambiente úmido;
- Evitar o uso excessivo da inalação de vapor de oxigênio não umidificado;
- Manutenção de um bom controle glicêmico em pessoas com diabetes mellitus;
- Educar as pessoas com COVID-19 sobre os primeiros sinais e sintomas da mucormicose no momento da alta hospitalar.

A orientação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), no que se refere às medidas de prevenção da mucormicose, recomenda a correção das alterações relacionadas à doença de base (controle dos fatores indutores de imunossupressão e controle glicêmico nos diabéticos) e a limpeza e a desinfecção de superfícies (manter o local livre de poeiras, que possam carrear esporos de aspergilose e mucormicose para o paciente) (ANVISA, 2021).

Para Sarda e colaboradores (2021), o caminho a seguir para enfrentar essa ameaça na Índia parece ser o rigoroso fortalecimento do sistema de saúde neste país, o uso criterioso de esteroides, o monitoramento rigoroso da glicemia em pacientes com COVID-19, a adesão às diretrizes para o uso de máscaras higiênicas, o monitoramento regular de pacientes de risco com COVID-19 para detecção em tempo hábil de mucormicose, aumento do fornecimento de medicamentos antifúngicos e colaboração interdepartamental para gestão adequada da situação.

A Superintendência de Vigilância em Saúde da SES/GO informa que em 01/06/2021 o Centro de Informações Estratégicas de Vigilância em Saúde (CIEVS Nacional) emitiu alerta sobre a investigação de prováveis casos de mucormicose no Brasil e que desde 28/05/2021 vem monitorando casos notificados pelos estados do Amazonas, Santa Catarina, Mato Grosso do Sul e Ceará. Informa ainda que, atualmente, o CIEVS do estado de Goiás monitora dois casos suspeitos de MAC, sendo que o primeiro caso, notificado em 01/06/2021, trata-se de uma paciente de 60 anos de idade, sexo feminino que possui as seguintes comorbidades: doença vascular crônica, diabetes mellitus e doença renal crônica. Quanto ao segundo caso, a notificação foi realizada 09/06/2021 e trata-se de um paciente de 31 anos de idade, sexo masculino cujas comorbidades são: diabetes mellitus e obesidade. Até a presente data, ambos seguem em investigação e aguardam resultados de exames laboratoriais de confirmação (SUVISA, 2021).

Em 14 de junho de 2021, foi publicado, pela ANVISA, a Nota Técnica 04/2021 com as orientações para vigilância, identificação, prevenção e controle de infecções fúngicas invasivas em serviços de saúde no contexto da pandemia da COVID-19 abrangendo, a aspergilose pulmonar, candidemia e mucormicose. Quanto à notificação dos casos orienta:

“Só devem ser notificadas: as infecções fúngicas invasivas classificadas como surto infeccioso no serviço de saúde, os casos de *C. auris* e os casos de candidemia, aspergilose invasiva e mucormicose associados à COVID-19. Os demais casos devem ser vigiados pelos serviços de saúde, porém não precisam ser notificados.

a. Os casos de infecções fúngicas invasivas que configurarem um surto infeccioso no serviço de saúde como, por exemplo, aumento da ocorrência acima do limite endêmico (incidência máxima esperada) ou confirmação da ocorrência de um caso por microrganismo de relevância epidemiológica que não havia sido anteriormente identificado na instituição, devem ser notificados no formulário de NOTIFICAÇÃO NACIONAL DE SURTOS INFECCIOSOS EM SERVIÇOS DE 18 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 SAÚDE da Anvisa: <https://pesquisa.anvisa.gov.br/index.php/359194?lang=ptBR>. Os casos de *C. auris* também devem ser notificados nesse mesmo formulário da Anvisa.

Os casos das infecções fúngicas (candidemia, aspergilose invasiva ou mucormicose) correlacionadas à COVID-19 (co-infecção), deverão ser notificados ao Centro de Informações Estratégicas de Vigilância em Saúde (CIEVS/SVS/MS).” (ANVISA, 2021)

## REFERÊNCIAS

- ANVISA. Nota Técnica 04/2021 de 14 de junho de 2021.
- BANERJEE, M. et al. Intercepting the deadly trinity of mucormycosis, diabetes and COVID-19 in India. *Postgrad Med J*. 2021. Acesso em 11/06/2021.
- CDC – Centers for Disease Control and Prevention. Mucormycosis. 2021. Acesso em 09/06/2021.
- ECDC – European Centre for Disease Prevention and Control. Communicable Disease Threats Report – CDTR Week 21, 23 – 29 May 2021. 2021. Acesso em 10/06/2021.
- GARG, D. et al. Coronavirus disease (COVID-19) associated mucormycosis (CAM): case report and systematic review of literature. *Mycopathologia*. 2021. Acesso em 11/06/2021.
- LEVITZ, S.M. et al. The “black fungus” in India: The emerging syndemic of COVID-19-associated mucormycosis. *Ann Intern Med*. 2021. Acesso em 09/06/2021.
- PAKDEL, F. et al. Mucormycosis in patients with COVID-19: A cross-sectional descriptive multicenter study from Iran. *Mycoses*. 2021. Acesso em 11/06/2021.
- PANDIAR, D. et al. Does COVID-19 generate a milieu for propagation of mucormycosis? *Med Hypotheses*. 2021. Acesso em 11/06/2021.
- PATEL, A. et al. Multicenter epidemiologic study of coronavirus disease-associated mucormycosis, India. *Emerg Infect Dis*. 2021. Acesso em 10/06/2021.
- RAUT, A. & HUY, N. T. Rising incidence of mucormycosis in patients with COVID-19: another challenge for India amidst the second wave? *Lancet Respir Med*. 2021. Acesso em 10/06/2021.
- RAVANNAVAR, S. M. et al. COVID-19 triggering mucormycosis in a susceptible patient: a new phenomenon in the developing world? *BMJ Case Rep*. 2021. Acesso em 11/06/2021.
- SARDA, R. et al. COVID-19 associated mucormycosis: an epidemic within a pandemic. *QJM*. 2021. Acesso em 11/06/2021.
- SEN, M. et al. Mucor in a viral land: A tale of two pathogens. *Indian J Ophthalmol*. 2021. Acesso em 16/06/2021.
- SINGH, A. K. et al. Mucormycosis in COVID-19: A systematic review of cases reported worldwide and in India. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews – Journal Pre-proof*. 2021. Acesso em 10/06/2021.
- SUVISA. Nota Informativa Nº 04/2021 – GVEDT Alerta de mucormicose em pacientes suspeitos e confirmados por COVID-19. 2021. Acesso em 14/06/2021.