



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**A EVOLUÇÃO DO CONSUMO DE ANTIFÚNGICOS EM UNIDADES DE
CUIDADOS INTENSIVOS**

Trabalho submetido por

Alejandro Díaz Malagón

para a obtenção do grau de **Mestre** em Ciências Farmacêuticas
Ciências Farmacêuticas

novembro de 2021



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**A EVOLUÇÃO DO CONSUMO DE ANTIFÚNGICOS EM UNIDADES DE
CUIDADOS INTENSIVOS**

Trabalho submetido por

Alejandro Díaz Malagón

para a obtenção do grau de **Mestre** em Ciências Farmacêuticas
Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por

Mestre Teresa Maria do Nascimento

novembro de 2021

Dedicatória:

A Portugal, que estuvo ahí, en lo bueno y en lo malo.

Agradecimentos:

Aos meus pais, pelo apoio incansável e pela oportunidade que me deram de ter um futuro.

Aos meus avós, por me terem recebido em sua casa como se eu fosse seu filho e por abrirem o seu coração para mim, sem pensar.

Ao Juan Miguel, companheiro, amigo e irmão, que ao longo desta etapa se manteve ao meu lado no ‘bom’ e no ‘mau’, e que me mostrou nunca ser tarde para começar algo.

À Vitoria Otero, companheira, amiga e irmã, da qual é impossível para mim descrever resumidamente tudo o que ela tem feito por mim, mas a quem estarei eternamente grato por nunca ter deixado de acreditar em mim.

Ao Manuel Medeiros, amigo português que com o seu amor e ajuda na gramática portuguesa tem facilitado este trabalho.

À Rita Cornamusaz que apesar da distância, mas lado a lado não deixou que eu perdesse a esperança de acabar este trabalho.

À todas aquelas pessoas que eu tenho conhecido ao longo destes anos neste país irmão, por me terem feito crescer em muito aspetos. Graças por me terem acompanhado. Graças a vós, sempre que eu me lembro da minha etapa universitária, será com um sorriso.

A todos os investigadores e investigadoras, que se dedicam ao estudo dos fungos, cuja contribuição e avanços tem ajudado a combater as infeções fúngicas e ao desenvolvimento de novos medicamentos antifúngicos.

E por fim e mais importante, à minha orientadora e professora Teresa Nascimento, com uma paciência inatingível, que me orientou e acompanhou e tornou possível esta monografia, sendo tanto dela quanto meu.

Objetivos:

O objetivo desta monografia é verificar se houve evolução no uso de antifúngicos em Unidades de Cuidados Intensivos. Particularmente:

- ✓ Verificar se o uso de novos antifúngicos levou a uma melhoria nos resultados dos indicadores seguintes: tempo médio de internamento e índice de mortalidade.
- ✓ Verificar se o uso de equinocandinas tem feito diferença no consumo de antifúngicos em UCI.
- ✓ Verificar se há consenso sobre a aplicação clínica da terapêutica antifúngica profilática e preventiva.

Resumo:

O número de casos de micoses invasivas aumentou globalmente nos últimos anos; ao mesmo tempo, mais casos de resistência estão a ser reportados, mesmo nas famílias mais recentes de agentes antifúngicos, como as equinocandinas. Estes fatos representam um sério desafio, principalmente em unidades de cuidados intensivos (UCI), onde os pacientes são imunocomprometidos e mais suscetíveis a infecções fúngicas invasivas, o que os torna uma das principais causas de morte em UCI. O desenvolvimento de novas moléculas de antifúngicos ainda é lento, sendo que nas últimas décadas, surgiram antifúngicos como as equinocandinas, fundamentais no tratamento de infecções fúngicas invasivas.

O objetivo desta monografia é verificar se a utilização de novos antifúngicos tem proporcionado uma diminuição tanto do tempo de internamento quanto da mortalidade. Das micoses invasivas, a candidíase, que atualmente constitui o 4º patogénico mais isolado em UCI, seguida da aspergilose, corresponde a cerca de 90% do total de micoses. No entanto, um aumento contínuo de casos de mucormicose em todo o mundo tem vindo a ser relatado, relacionado com o aumento da diabetes.

Graças a essa revisão bibliográfica, foi possível avaliar o uso e a evolução de diferentes antifúngicos em UCI em todo o mundo e verificar se as novas famílias de antifúngicos têm feito diferença no tratamento da micose invasiva. Os resultados mostram que apesar das mais novas adições ao mercado que ocorreram nos últimos anos, não houve evolução significativa, antifúngicos como a anfotericina B ou o fluconazol continuam a ser usados como primeira linha para muitas infecções fúngicas, embora se reflita um maior uso de equinocandinas e novos azóis como o isavuconazol. Apesar disso, ainda se observa uma mortalidade elevada associada a altos custos hospitalares, razão pela qual mais pesquisas sobre infecções fúngicas invasivas devem ser realizadas.

Palabras Chave: antifúngicos, micose invasiva, UCI, terapêutica.

Abstract:

Invasive mycoses have increased globally in the recent years, at the same time, more cases of resistance are being reported even in the newest families of antifungal agents such as echinocandines. All this combined represents a serious challenge, especially in intensive care units (ICU) where patients are immunocompromised and more susceptible to invasive fungal infections, making them one of the main causes of death in ICU. Nevertheless, the development of new antifungals molecules is still slow.

The objective of this work is to verify whether the use of new antifungal agents has led to an improvement in the decrease in both hospital stay duration and the mortality rate. Among the invasive mycoses, candidiasis, which currently constitutes the 4th most isolated pathogen in ICU, followed by aspergillosis, corresponds to about 90% of the total number of mycoses. However, a continuous increase in mucormycosis cases around the world are being reported, linked to the increase in diabetes.

This bibliographic revision has evaluate the use and evolution of different antifungal agents in ICU worldwide.

The results show that despite the newest additions to the market that have occurred in recent years, there has been no significant evolution. Antifungals such as amphotericin B or fluconazole continue to be used as the first line for many fungal infections, although greater use is reflected of echinocandins and new azoles such as isavuconazole. Despite this, a high mortality and high hospital cost are still observed, which is why more research on invasive fungal infections should be carried.

Key Words: antifungals, invasive micoses, UCI, therapeutics.

Índice Geral:

1. Introdução	13
2. Classes de antifúngicos e perfis de resistências.....	16
2.1 De acordo com sua estrutura:.....	16
2.2 De acordo com seu mecanismo de ação:	23
2.3. Resistência Antifúngica:	29
2.3.1 Mecanismos de resistência antifúngica:.....	31
3. Unidades de Cuidados Intensivos (UCI).....	32
3.1 Medicina Intensiva.....	32
4. Micoses invasivas	35
a. Candidose (candidíase) invasiva:.....	39
b. Aspergilose invasiva	43
c. Mucormicose Invasiva:.....	46
5. Terapia antifúngica:	53
5.3 Profilaxia Antifúngica / Terapia Preventiva:	54
5.4 Impacto económico da profilaxia:	56
7. Discussão:	59
7.1 Candidemias:.....	59
7.2 Aspergilose:	65
7.3 Mucormicose:	68
8. Conclusão:	75
9. Bibliografia:	77

Índice de Figuras:

Figura 1: Evolução dos Antifúngicos, adaptado de (Allevato et al, 2007).....15

Figura 2: Estrutura do Ketoconazol, retirado de Valdés, 2006.....17

Figura 3: Estrutura do Fluconazol, retirado de Valdés, 2006.....18

Figura 4: Estrutura do Itraconazol, retirado de Valdés, 2006.....18

Figura 5: Estrutura do Posaconazol, retirado de Valdés, 2006.....18

Figura 6: Estrutura do Isavuconazol, retirado de Nocua-Báez et al.,2006.....19

Figura 7: Estrutura da Terbinafina, retirado de Valdés, 2006.....20

Figura 8: Estrutura da Amfotericina B lipídica, retirado de Valdés, 2006.....21

Figura 9: Estrutura da Caspofungina, retirado de Valdés, 2006.....22

Figura 10: Estrutura da Micafungina, retirado de Valdés, 2006.....22

Figura 11: Estrutura da Anidulafungina, retirado de Valdés, 2006.....22

Figura 12: Estrutura da Flucitosina, retirado de Valdés, 2006.....23

Figura 13: Estrutura da Griseofulvina, retirado de Valdés, 2006.....24

Figura 14: Via biosintética do Ergosterol, retirado de Valencia, 2018.....25

Figura 15: Terapia padrão e terapias alternativas para o tratamento de micoses invasivas, adaptado de Karavalakis G et al, 2021.....29

Figura 16: Motivo de internamento na UCI do Hospital Dona Estefânia, retirado de Rocha et al., 2018.....38

Figura 17: Frequência de IFI em transplantes sólidos, adaptado de Pappas et al., 2010.....39

Figura 18: *C. albicans* Vs *C. não-albicans*, adaptado de Vásquez-Zamora et al., 2020.....41

Figura 19: Distribuição de espécies de *Candida não-albicans*, adaptado de Vásquez-Zamora et al., 2020.....41

Figura 20: Evolução do número de casos de *C. Auris* no mundo entre 2009 e 2019, adaptado de Cândido et al., 2020.....43

Figura 21: Hifas de *Aspergillus* a invadir os alvéolos pulmonares, retirado de (Valle et al., 2010).....44

Figura 22: Ciclo de vida infeccioso do género *Aspergillus*, adaptado de (Dagenais & Keller, 2009).....45

Figura 23: Patogénese da mucormicos, retirado e adaptado de Farmakiotis & Kontoyiannis, 2016.....	49
Figura 24: Projeção da Diabetes Mellitus II para o 2030 em comparação com o 2011. Adaptado de Farmakiotis & Kontoyiannis, 2016.....	50
Figura 25: Distribuição dos casos de Mucormicose no mundo entre 2000 – 2017, adaptado de W. Jeong et al, 2018.....	52
Figura 26: Antifúngicos utilizados, adaptado de Nazir et al., 2018.....	59
Figura 27: Mortalidade por infecções na corrente sanguínea , adaptado de Nazir et al., 2018.....	60
Figura 28: Antifúngicos utilizados no hospital de Barranquilla, Colombia, adaptado de Jiménez-Guerra et al, 2018.....	61
Figura 29: Distribuição de especies de Candida nas UCI francesas, adaptado de Leroy et al., 2009.....	64
Figura 30: Antifúngicos Utilizados nas UCI francesas, adaptado Leroy et al., 2009.....	64
Figura 31: Características dos pacientes nas UCI francesas, adaptado de Leroy et al., 2009.....	65
Figura 32: Antifúngicos utilizados nas UCI, adaptado de Baddley et al., 2013.....	68
Figura 33: Monoterapia vs terapéutica combinada, adaptado de Baddley et al., 2013.....	68
Figura 34: Média de dias de internamento no grupo de profilaxia, adaptado de Stull et al., 2019.....	73
Figura 35: Média de dias de internamento no grupo de tratamento, adaptado de Stull et al., 2019.....	74

Índice de Tabelas:

Tabela 1. Risco de aspergilosis invasiva de acordo com a incidência e a mortalidade, adaptado de (Rabagliati, 2018).....46

Tabela 2. Características dos pacientes internados na unidade de cuidados intensivos, adaptado de (Jiménez-Guerra et al, 2018).....61

Tabela 3. Terapêutica e tempo de internamento no grupo de profilaxia, adaptado de Stull et al., 2019.....72

Tabela 4. Terapêutica e tempo de internamento no grupo de tratamento, adaptado de Stull et al., 2019.....72

Lista de Abreviaturas:

ABC: ATP-Binding Cassette Superfamily

AI: Aspergilose invasiva

Amf B: Amfotericina B

CI: Candidíase Invasiva

CDC: Center Disease of Control

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections

DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica

DNA: Deoxyribonucleid Acid

EUA: Estados Unidos de América

ECMM: European Confederation of Medical Mycology

HIV: Human Immunodeficiency Virus

IFI: Infecção Fúngica Invasiva

LMA: Leucemia Mielóide Aguda

MI: Micose Invasiva

RNA: Ribonucleid Acid

RZF: Rezafungina

SFM: Main Facilitator Superfamily

SIDA: Síndrome da Inmunodeficiencia Adquirida

TPH: Transplante de Progenitores Hemopoiéticos

MSG: Mycoses Study Group

UCI: Unidade de Cuidados Intensivos

1. Introdução

Desde o século XII, o iodo foi usado como tratamento antifúngico para diferentes situações clínicas. O senso comum chegou a afirmar que quando o médico não sabia o que prescrever, recorria sempre ao iodeto de potássio. Em 1903, pela primeira vez, Beurmann e Gongerot administraram iodo, por via oral, para combater a esporotricose, micoses profundas e também lesões da granulomatose por *Blastomyces* sp (Allevato et al., 2007).

A partir de meados do século XIX, começaram a ser desenvolvidas e aplicadas diferentes pomadas queratolíticas tópicas, que atuavam na camada córnea da pele. Algumas dessas pomadas eram conhecidas como "pomadas de Whiffield" (que consistiam principalmente em ácido benzóico 6% + ácido salicílico 3%), ou por "tintura de Castellani" (que era basicamente sal de fucsina 0,3%) (Allevato et al., 2007).

Deve destacar-se que até os anos 40-50 do século XX, estes fármacos eram os únicos que existiam para tratar as micoses superficiais, e podemos verificar que a sua influência persiste até aos dias de hoje, sendo exemplo, o tratamento das micoses do ouvido externo. Em 1939, a griseofulvina foi isolada pela primeira vez, a partir dos fungos *Penicillium griseofulvum* e *P. patulum*, no entanto, só foi introduzida como tratamento de dermatofitoses a partir de 1956, sendo um dos poucos antifúngicos administrados por via oral na época (Nocua-Báez et al., 2020).

Em 1949, na cidade de Nova Iorque, a nistatina foi sintetizada pela primeira vez a partir do género *Streptomyces* (de onde é extraída). Esta foi essencial para o tratamento futuro da aspergilose pulmonar. No entanto, com o tempo, a sua indicação terapêutica foi alterada para tratar patologias como a candidíase cutânea, devido à sua difícil farmacocinética e alta toxicidade que caracteriza os polienos (Allevato et al., 2007).

A anfotericina B foi isolada pela primeira vez em 1956, constituindo um grande passo na história dos antifúngicos, por possibilitar pela primeira vez o tratamento das micoses sistémicas. Este novo fármaco iniciou assim uma revolução no mundo das infeções fúngicas (Cortes & Russi, 2011).

Em 1957, foi sintetizada pela primeira vez um análogo da pirimidina, a 5-fluorocitosina com estrutura semelhante à citosina e ao 5-fluorouracil. Nas décadas seguintes,

surgiram novos antifúngicos sistêmicos, como o cetoconazol em 1980 e o fluconazol e o itraconazol em 1990 (Cortes & Russi, 2011).

Segundo a Sociedade espanhola de quimioterapia, desde o seu início, que esta evolução dos antifúngicos sempre esteve aliada a uma grande desvantagem, a toxicidade. Em diversas situações, médicos e investigadores chegavam a pensar que o tratamento com estes antifúngicos seria pior do que a própria doença. Muitas das vezes o corpo humano não estava pronto para o tratamento com antifúngicos sistêmicos, sendo o grande objetivo das pesquisas desta área, a redução da toxicidade e dos efeitos adversos dos novos antifúngicos (Nocua-Báez et al., 2020).

Ao longo das últimas décadas, surgiram novos compostos com o objetivo de aumentar a eficácia e diminuir a toxicidade das moléculas antifúngicas, especialmente para as mucosas (Allevato et al., 2007).

Em 1969, os primeiros azóis foram comercializados: clotrimazol e miconazol como alternativas à griseofulvina e nistatina para infecções cutâneas e mucocutâneas causadas por dermatófitos e *Candida* spp. (Fig. 1). Dez anos depois, o uso intravenoso de miconazol também foi aprovado, mas apresentava efeitos adversos gastrointestinais, febre, erupção cutânea, muito comum, e por conseguinte o seu uso foi descontinuado (Nocua-Báez et al., 2020).

Só no início dos anos 90 ocorreu outra revolução, surgindo as primeiras formulações lipídicas de anfotericina B, que mantiveram o efeito terapêutico e o espectro de atividade, mas reduziram significativamente o efeito tóxico (Fig. 1).

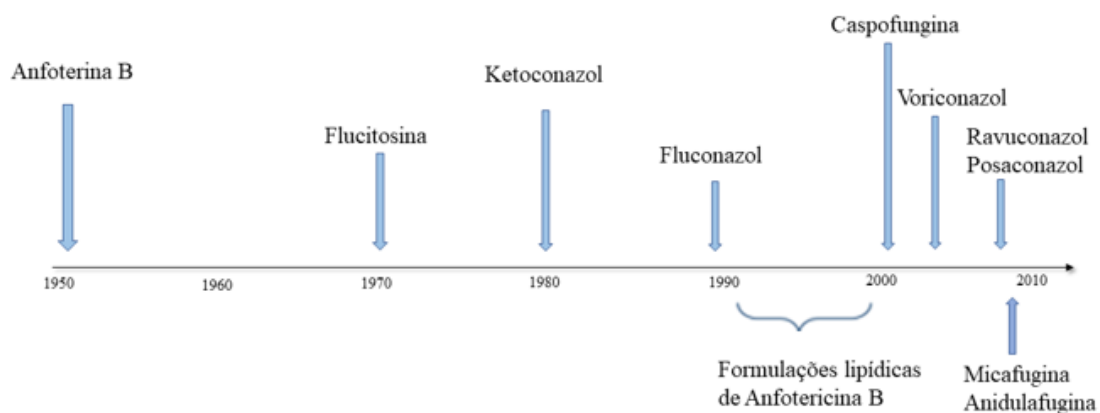


Figura 2: Evolução dos Antifúngicos, adaptado de (Allevato et al, 2007).

Em 1981, o cetoconazol oral foi aprovado como alternativa à anfotericina B, mas a sua associação com hepatotoxicidade intensa e diminuição dos níveis de testosterona e cortisol, fez esta via de administração restrita, e em 2013 a FDA indicou o seu uso apenas quando outros antifúngicos não fossem tolerados ou quando não disponíveis. Além disso, a Comissão Europeia no mesmo ano, ratificou a suspensão da comercialização da forma oral do cetoconazol (Nocua-Báez et al., 2020).

O fluconazol foi o primeiro antifúngico azólico sistémico com bom perfil farmacocinético e toxicidade muito reduzida, o que levou à descoberta de novos azóis com perfis igualmente seguros no final do século XX. Consequentemente, surgiram novas linhas terapêuticas com formulações orais e tópicas, muito bem toleradas pelos pacientes, como o voriconazol ou o posaconazol (Allevato et al., 2007).

Em 2006, o posaconazol oral foi aprovado na forma de suspensão, com um espectro adicional para o voriconazol, que inclui *Mucorales*; em 2013 iniciou-se a comercialização da apresentação oral sólida e em 2014 da intravenosa. Mudanças nas apresentações farmacêuticas do posaconazol favoreceram a sua administração e ultrapassaram-se certas limitações para absorção que tinha o medicamento na forma de suspensão. O triazol mais recente aprovado pelo FDA é o isavuconazol como alternativa para o tratamento de aspergilose invasiva e mucormicose (Nocua-Báez et al., 2020).

A primeira equinocandina a ser isolada foi a anidulafungina em 1974. Mais tarde, a pesquisa científica levou em 1989 à descoberta da caspofugina, sendo a micafungina a última a ser sintetizada em 1990 a partir do composto fk463. No entanto, apenas em em 2001, as equinocandinas foram aprovadas para utilização em Humanos, com a introdução da caspofugina no mercado, seguido pela micafungina em 2005 e finalmente pela anidulafungina em fevereiro de 2006 (Cortes & Russi, 2011)

Fluconazol: Possui dois anéis com 3 átomos de nitrogénio, o anel de benzeno tem 2 átomos de flúor. É uma molécula polar e simétrica, de aspecto branco e cristalino. Por ser polar, a sua solubilidade em água é favorecida, o que o torna ideal para administração intravenosa (Fig.3).

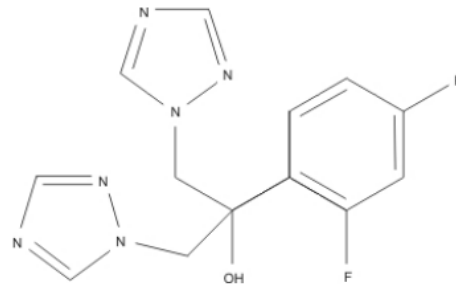


Figura 3 Estrutura do Fluconazol, retirado de (Valdés, 2006)

Itraconazol: Composto por 5 estruturas em anel com 3 átomos de nitrogénio (Fig.4.). Lipofílico, o que ajudará na sua distribuição nos tecidos adiposos. É utilizado no tratamento de muitas infeções por leveduras, e a sua vantagem sobre o fluconazol é que pode ser utilizado para o género *Aspergillus*.

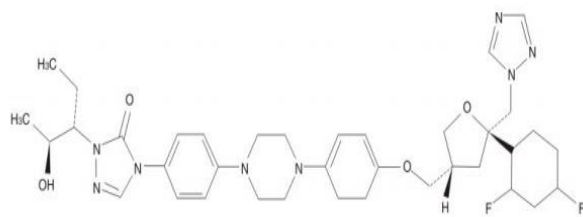


Figura 4 Estrutura do Itraconazol, retirado de (Valdés, 2006)

Posaconazol: Relativamente recente no mercado. Do ponto de vista estrutural, este fármaco é bastante semelhante ao itraconazol (Fig.5) e atua interagindo com o sítio ativo.

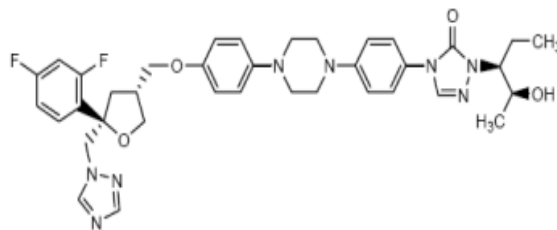


Figura 5 Estrutura do Posaconazol, retirado de (Valdés, 2006)

Itraconazol e posaconazol partilham várias das suas características farmacológicas; eles são pouco solúveis em água pelo que precisam de ser administrados com ciclodextrina para melhorar sua solubilidade o que pode ser potencialmente tóxico. Entre eles, o agente mais lipofílico é o itraconazol (Nocua-Báez et al., 2020).

Isavuconazol: O isavuconazol (Fig.6) é um potente triazol de segunda geração introduzido recentemente, que é administrado como um pró-fármaco (sulfato de isavuconazónio), que através de esterases plasmáticas decompõe-se no princípio ativo-isavuconazol e num produto inativo.

Tem alta solubilidade em água, por isso não deve ser combinado com ciclodextrina na formulação intravenosa para facilitar a solubilidade; este detalhe reduz significativamente a nefrotoxicidade (Nocua-Báez et al., 2020).

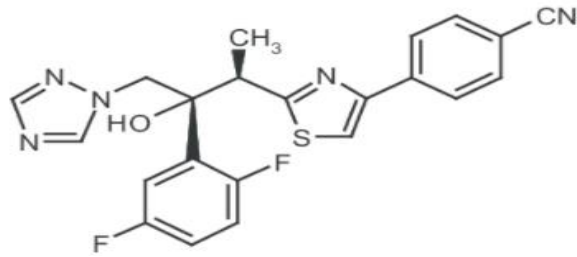


Figura 6 Estrutura do Isavuconazol, retirado de (Nocua-Báez et al., 2006)

As estirpes de *C. albicans* que causam infecções invasivas, são mais suscetíveis ao fluconazol do que as estirpes não-*albicans*, que estão associadas a um maior índice de mortalidade.

C. glabrata apresenta baixa sensibilidade aos triazóis, principalmente ao fluconazol, o que tem levado ao aumento da sua prevalência como causa de infecções em pacientes em tratamento ou profilaxia com compostos desta classe. As estirpes de *C. tropicalis* estão associadas a vários níveis de resistência ao fluconazol, enquanto as estirpes de *C. parapsilosis* são resistentes a este triazol de forma mais esporádica. Existem vários mecanismos de resistência aos azóis em *Candida*, incluindo aqueles que envolvem alterações na enzima alvo, numerosas mutações pontuais nele associadas à resistência ao fluconazol, que dão origem a um alvo alterado que reduz sua afinidade ou mesmo compromete a ligação antifúngica (Menéndez, 2019).

A resistência a azóis entre as espécies de *Aspergillus*, principalmente no complexo *A. fumigatus* tem sido descrita em todo o mundo. O surgimento desta resistência está ligada ao uso massivo desta família de compostos para o tratamento da infecção prolongada de aspergilose, mas também se suspeita que esteja relacionada com o uso de fungicidas azólicos para a proteção das culturas. A Europa é o local onde a resistência aos azóis foi descrita com maior frequência em estirpes clínicas. As estirpes do ambiente de *A. fumigatus*, mostraram prevalências de 1,1% a 28% dependendo do país onde o estudo foi realizado. Em Espanha, essa resistência é rara. 1,8% dos isolados resistentes a pelo menos um azol foram detectados em pacientes com aspergilose invasiva provável ou aspergiloma, entre 1999 e 2011 em centro hospitalar (Escribano et al., 2013), embora não tenha sido encontrada resistência no estudo FILPOP secundário em estirpes de *A. fumigatus* de 29 hospitais em todo o país (Alastruey Izquierdo et al., 2013) (Menéndez, 2019).

2) Alilaminas:

São compostos básicos que resultam da substituição parcial ou total do hidrogénio por uma molécula chamada alila, radical hidrocarboneto cuja fórmula foi descoberta no alho e na mostarda (Botero et al, 2014).

Terbinafina: Nos anos 70, os laboratórios Sandoz descobriram por engano um grupo de antifúngicos sintéticos, um derivado do cianil denominado "naftitina", do qual derivaram diferentes alilaminas como a terbinafina. Apresenta como principal vantagem sobre a classe dos azóis o fato de não interferir com o citocromo p-450, por isso é mais seguro e menos tóxico (Fig.7).

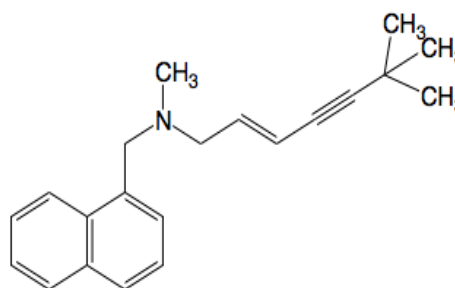


Figura 7 Estrutura da Terbinafina, retirado de (Valdés, 2006)

3) Polienos:

A anfotericina B é um produto natural originado de *S. nodosus*, possui um anel hidrofóbico e um hidrofílico, o que lhe confere a sua característica anfipática, ou seja, uma baixa solubilidade em soluções aquosas em pH fisiológico. Isto determina que requer a formação de um complexo com outro agente para uso clínico, o desoxicolato de sódio. Embora em países como os EUA, o uso de desoxicolato de AmB foi praticamente proibido por seu perfil de efeito adverso, é de baixo custo e mais amplamente utilizado do que outros antifúngico (Botero et al, 2014).

O grande problema dos polienos era a sua toxicidade elevada, por conseguinte versões com maior afinidade lipofílica começaram a ser formuladas por forma a diminuir os efeitos secundários do desoxicolato de AmB.

Amfotericina B complexo lipídico: Composto por anfotericina B + fosfatidilcolina de dimiristola + fosfatidiglicerol de dimiristola. Este complexo funciona como uma fita, fornecendo menos medicamento livre, o que pode ser a fonte de sua toxicidade diminuída em comparação com sua forma não lipofílica (Fig. 8) (Gustavo & Teórico, 2003).

A resistência à anfotericina B é rara e geralmente está associada a patógenos fúngicos apresentando

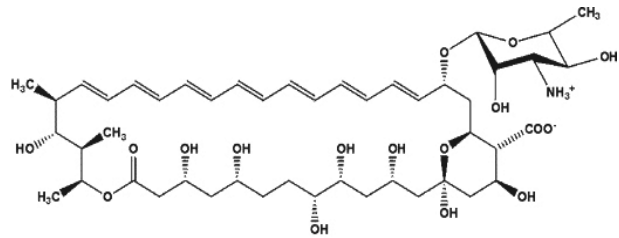


Figura 8 Estrutura da Amfotericina B lipídica, retirado de (Valdés, 2006)

resistência intrínseca a esses fármacos, como espécies de *Scedosporium*, *Fusarium*, *Mucorales* e algumas das espécies crípticas de *Aspergillus*.

Algumas cepas de *C. auris* também exibem resistência intrínseca a anfotericina B. Embora existam ensaios clínicos de espécies de *Candida* isolada com resistência secundária a este antifúngico, resistência adquirida a este composto em espécies sensíveis é infrequente e a principal resistência secundária em *Candida* e *Aspergillus* desenvolve-se a azóis e equinocandinas (Menendez, 2019).

4) Lipopéptidos:

Nos lipopeptídeos, encontramos repetição de ciclos com grupos amida, o que confere à molécula um caráter antifúngico. Outra estrutura amplamente utilizada que serviu para projetar novas moléculas como a griseofulvina são os espirocompósitos formados por planos ortogonais (Allevato et al., 2007).

Embora as equinocandinas sejam o centro dos inibidores da síntese de glucano, foram observadas 3 famílias, todas como produtos naturais derivados de fungos: papulacandinas, triterpenos glicosilados e equinocandinas. No entanto, até hoje o campo mais investigado tem sido o das equinocandinas. Estas moléculas apresentam hexapeptídeos cíclicos, com uma longa cadeia de aminoácidos que pode variar em comprimento (Valencia, 2018).

Caspofungina: Primeira equinocandina considerada útil no tratamento da aspergilose invasiva. Tem origem do fungo *Glarealozoyensis*. Tem como alvo o beta 1-3 glucano na parede celular do fungo, um componente que não é encontrado nas células de mamíferos, e por conseguinte apresenta uma toxicidade seletiva elevada com efeito fungicida (Fig.9).

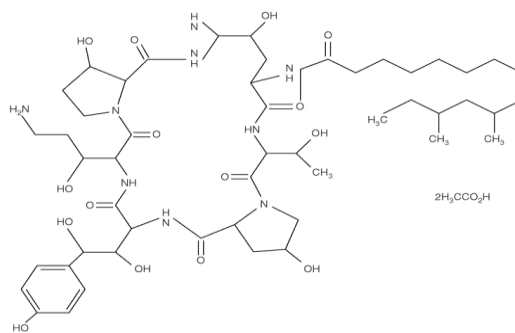


Figura 9: Estrutura da Caspofungina, retirado de (Valdés, 2006)

Micafungina: É derivada do produto da fermentação do fungo *Coleophama empedri*. Atua inibindo de forma não competitiva e dependente da concentração a enzima 1,3-beta-glucano sintase, responsável pela formação dos polímeros de glucano na parede celular dos fungos, o que gera instabilidade osmótica e morte celular (Fig.10).

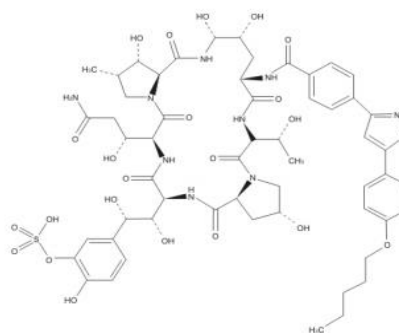


Figura 10: Estrutura da Micafungina, retirado de (Valdés, 2006)

Anidulafungina: De origem semisintética, atua de forma idêntica à micafungina inibindo a enzima 1,3-beta-glucano sintase, importante na formação da parede celular dos fungos (Fig.11).

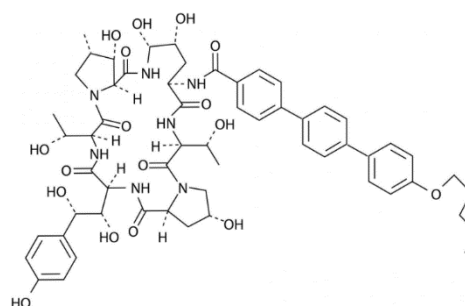


Figura 11 Estrutura da Anidulafungina, retirado de (Valdés, 2006)

Os pacientes tratados com uma equinocandina mostram significativamente melhores taxas de sobrevivência do que pacientes tratados com outras classes de antifúngicos; no entanto, falha do tratamento com equinocandina terapia ocorre em aproximadamente 40% dos casos e apresenta uma oportunidade de melhoria (Thompson., 2021).

Estima-se que 60% dos pacientes que sofrem de candidemia são tratados com uma equinocandina, pois são o tratamento de primeira linha para infecções causadas por *Candida* referencia. Estas espécies são geralmente sensíveis às equinocandinas, embora *C. guilliermondii* ou *C. parapsilosis* apresentem CIMS inerentemente mais elevadas. A incidência de resistência a esta família de antifúngicos em estudos populacionais é baixa para a maioria dos espécies. No entanto, desde 2005, o número de casos de resistência adquirida às equinocandinas está a aumentar, especialmente em *C. glabrata*. O aumento de estirpes resistentes está a ser particularmente relevante em áreas geográficas onde esta espécie é mais incidente, como centro e norte da Europa ou Estados Unidos (Menéndez, 2019).

Foram detectados casos de cepas clínicas de *C. glabrata* resistentes a equinocandinas que Também apresentam resistência ao fluconazol (Pappas et al., 2016), que apresentam pior prognóstico e para os quais nem mesmo as diretrizes incluem recomendações para seu tratamento além do uso de anfotericina B (Menéndez, 2019).

5) Pirimidinas Fluoradas:

Flucitosina: Apesar de ter sido desenvolvido como antineoplásico, sua baixa atividade como tal foi posteriormente confirmada, mas sua atividade como antifúngico foi demonstrada. Eles têm um grupo fluorado e um NH₂ que formará ligações irreversíveis com a citosina permease (Fig. 12).

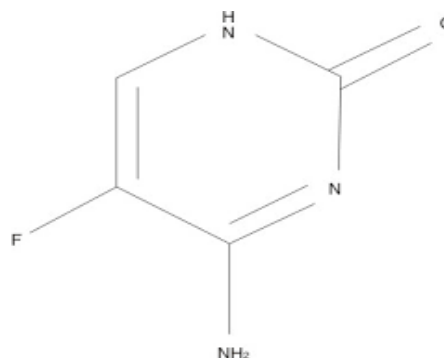


Figura 12: Estrutura da Flucitosina, retirado de (Valdés, 2006)

Em muitos casos, o aparecimento de anéis de benzeno com substituintes halogenados, como cloro ou flúor, próximo ao anel imidazol ou triazol, ajudam a aumentar a resposta biológica da molécula devido a que conferem lipofilicidade e maior eficiência contra infecções fúngicas. As pirimidinas constituem outro grupo com atividade antifúngica a partir do qual podem ser projetados muitos medicamentos de igual atividade farmacológica (Valdés, 2005).

6) Outros:

Griseofulvina: Foi o primeiro antifúngico isolado do género *Penillium*. É um composto insolúvel que é depositado principalmente nas células produtoras de queratina e é insolúvel em água. O principal problema que a Griseofulvina tem, apesar de ter sido amplamente utilizada ao longo dos anos, principalmente para dermatofitoses, é a sua toxicidade (Fig.13).

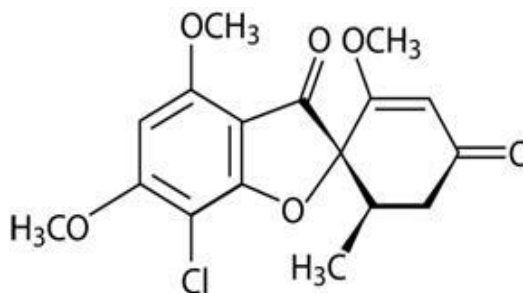


Figura 13 Estrutura da Griseofulvina, retirado de (Valdés, 2006)

2.2 De acordo com seu mecanismo de ação:

2.2.1 Que atuam na membrana citoplasmática do fungo:

A membrana celular, seja de uma célula humana ou de um fungo, tem um grande papel na replicação e divisão celular. Uma das grandes preocupações que o desenvolvimento dos antifúngicos teve ao longo de sua história tem sido como diferenciar que o antifúngico atua apenas nas membranas celulares dos fungos, deixando as humanas intactas, principalmente nas infeções tópicas. Analisando a composição de ambas as membranas, podemos determinar que a maioria delas é composta por fosfolípidos, proteínas ou esterolatos, que podem representar 25% da membrana celular (Allevato et al., 2007),

Porém, há uma grande diferença entre o esterol que encontramos nas células humanas, o colesterol, e o esterol das células fúngicas, o ergosterol (Allevato et al., 2007).

Por sua vez, dentro dos antifúngicos que atuam na membrana citoplasmática do fungo, podemos encontrar duas subdivisões:

2.2.2 Inibição da síntese de Ergosterol:

Por um lado, teremos azóis, tanto imidazóis quanto triazóis e os novos triazóis. Estes compostos são os responsáveis pela inibição do citocromo P-450 pela inativação de uma enzima, a C-14- α -desmetilase, uma das muitas enzimas responsáveis pela síntese do ergosterol, que interromperá o seu processo de produção e por consequência produzirá um acúmulo de esteróis intermediários tóxicos que termina interrompendo o crescimento do fungo (Allevato et al., 2007).

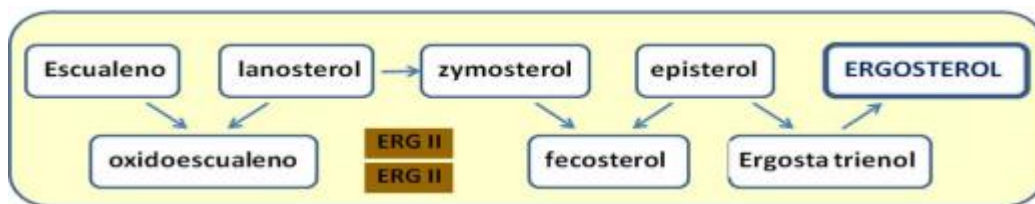


Figura 14: Via biosintética do Ergosterol, retirado de (Valencia, 2018).

Além disso, sabemos que o voriconazol bloqueia outra enzima chamada 24-metileno dihidrolanosteroldemetilase.

Por outro lado, também inibindo a síntese do Ergosterol temos as alilaminas, embora estas o façam numa etapa anterior, e inibam outra enzima, desta vez a esqualeno epoxidase, que aumentará a concentração de esqualeno diminuindo a de ergosterol, assim, modifica a permeabilidade da membrana citoplasmática e inibe o crescimento do fungo (Fig. 14) (Botero et al, 2014).

2.2.3 Alteração da integridade física da membrana:

Encontramos polienos, como a anfotericina B ou a nistatina, que vão se ligar ao ergosterol da membrana citoplasmática do fungo, onde vão alterar a permeabilidade da membrana, formando poros. Estes poros vão permitir a saída de proteínas, carboidratos, catiões, etc., o que acabará causando a morte do fungo, sendo por esse motivo um fármaco fungicida (Valencia, 2018).

2.2.4 Na parede celular do fungo

A parede celular do fungo serve principalmente como proteção, sendo fundamental na viabilidade da célula, além de facilitar a transmissão de íons e participar do metabolismo e catabolismo de diferentes tipos de nutrientes, e assim como as paredes celulares das células vegetais, eles protegem o fungo (Valencia, 2018).

Tal como acontece com a membrana citoplasmática, podemos subdividir este grupo em dois:

- **Inibe a síntese de quitina:**

Nesse grupo encontraremos agentes antifúngicos como a Polimixina B ou a Nicomicina, que irão inibir a síntese de outra enzima, a Quitina Sintase, evitando que a quitina seja sintetizada (Valencia, 2018).

- **Inibe a síntese de glicanos:**

Neste grupo encontraremos lipopetidos como equinocandinas e glicolipídeos. Visto do ponto de vista estrutural, a parede celular dos fungos é composta principalmente de um complexo de proteínas e polissacarídeos. Este complexo tem grande importância na resistência aos processos de lise e osmose na célula, sendo que qualquer alteração neste complexo implicará no enfraquecimento da célula, tornando-a incapaz de suportar o stress da osmose e causando a sua morte. É assim que esses antifúngicos vão agir, eles vão inibir a síntese de glucanos essenciais para a parede celular ao inativar a enzima 1,3-beta-glucano sintetase (Valencia, 2018).

2.2.5 Atuam no núcleo da célula antifúngica:

Este grupo de antifúngicos foi o menos desenvolvido até o momento por ser o grupo dos antifúngicos com maior toxicidade e efeitos adversos nas células humanas:

Como nos demais grupos, podemos encontrar duas subdivisões para os antifúngicos que atuam no núcleo da célula:

- **Antimetabolitos:**

Neste grupo encontramos 5- fluorocitosina. Pertence ao grupo das pirimidinas, mas é fluorado, o que significa que contém um átomo de flúor, que é o que ajudará a molécula a inibir a síntese de DNA e RNA na célula do fungo. A 5-fluorocitosina será transportada por uma enzima chamada citosina permease, que se encontra no citoplasma da célula fúngica, onde o fármaco é convertido em 5-fluorouracil (5-FU) com a ajuda de outra enzima chamada citosina desaminase. O 5-Fu será incorporado à célula, mais especificamente em RNA, que o transformará em desoxinucleotídeos, inibindo a timidilato sintetase. Devido ao DNA dos fungos ser composto de timidina e não de uracilo, a inibição da enzima mencionada também afetará a síntese de DNA (Valencia, 2018).

- **Agentes Miscelâneos:**

Nesse grupo encontramos principalmente a Griseofulvina, que é responsável por inibir a mitose no ciclo de replicação dos fungos. Impede que o desgaste mitótico interaja com os microtúbulos polimerizados, bloqueando uma enzima chamada tubulina. Apesar de ter sido muito útil e eficaz no passado, apresenta a grande desvantagem de ter que ser usado por longos períodos de tratamento, sendo por esse motivo de utilização obsoleta, atualmente (Thompson., 2021).

2.2.6 Novos Antifúngicos:

O uso generalizado e / ou precoce dos antifúngicos acima mencionados está a ter sérias consequências para a terapia antifúngica devido ao aparecimento de cepas resistentes. Um claro exemplo é a candidemia devida a *Candida glabrata* que está a tornar -se cada vez mais comum e com isso suas resistências a ambos os azólicos (9,6%) e equinocandinas (1%) (Valencia, 2018).

Rezafungina (RZF) é uma equinocandina de próxima geração com vantagens farmacocinéticas significativas, incluindo uma meia-vida prolongada (~ 133 horas) e altas concentrações de fármaco no plasma no início do curso da terapia, permitindo controlar a administração inicial e dosagem de intervalos.

A farmacocinética demonstrou uma variabilidade interpaciente mínima e um perfil de segurança favorável. Estudos pré-clínicos estabeleceram a eficácia do RZF em modelos animais de candidemia, IC e biofilmes de *Candida* (Thompson., 2021).

Os antifúngicos mais comuns têm como alvos principais o DNA fúngico, a parede celular e membrana plasmática, mas novos alvos estão sendo investigados que desenvolvem estratégias eficientes e prevenir o aumento da resistência que os fungos desenvolvem. Isto é o caso das sordarinas e azasordarinas, que são derivadas de substâncias naturais produzido por *Graphium putredinis* cujo mecanismo de ação é baseado na inibição de fator de alongamento de proteína número 2, ou seja, eles têm um mecanismo de ação novel.^{6,47} Por outro lado, os aminocandinos são uma evolução dentro da classe dos candinos, com maior potência do que equinocandinas e, talvez, melhor perfil farmacocinético (Thompson., 2021).

Por último, nos últimos anos, tem sido proposto o uso de imunoterapia como um tratamento adjuvante de antifúngicos. Dada sua frequência e taxas de morbidade crescentes e mortalidade inaceitavelmente alta, a prevenção de infecções fúngicas invasivas tem adquirido importância vital. Os investigadores têm dedicado estudos no desenvolvimento de vacinas fúngicas robustas, de longa duração e seguras, sendo especialmente promissoras em pacientes de alto risco, infecções endêmicas, infecções crônicas ou em tratamento de pacientes intensivo (Karavalakis G et al, 2021).

Recentemente, um ensaio clínico demonstrou a utilidade de um anticorpo monoclonal recombinante, efungumab (Mycogra-β®), contra a proteína *C. albicans* 90. Em vários Estudos têm demonstrado que seu tratamento combinado com anfotericina B reduziu o mortalidade de candidíase sistêmica até 18%. No entanto, problemas sobre reprodutibilidade dos diferentes lotes do anticorpo monoclonal, bem como seu alto preço, está a atrasar a sua aprovação e comercialização (Karavalakis G et al, 2021).

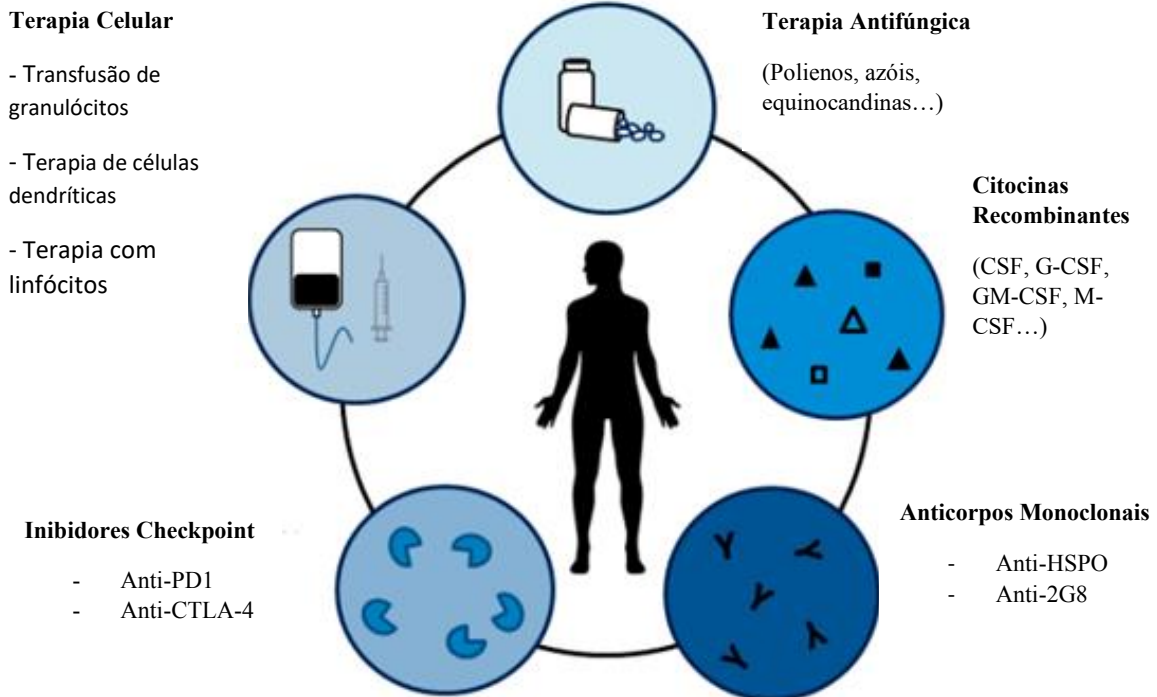


Figura 15: Terapia padrão e terapias alternativas para o tratamento de micoses invasivas, adaptado de (Karavalakis G et al, 2021).

Uma proteção alternativa mediada por anticorpos contra fungos é a radioimunoterapia (Fig.15). Aqui, anticorpos antifúngicos estão ligados a radioisótopos para fornecer radiação citocida especificamente aos locais-alvo assim, a radioimunoterapia oferece várias vantagens sobre a terapia antifúngica padrão, incluindo: função citocida, invulnerabilidade aos mecanismos de resistência a drogas, independência do estado imunológico de um hospedeiro e das interações medicamentosas, e seu potencial para fornecer benefício por uma única dose ou um número limitado de doses para o tratamento de doenças fúngicas, tomados em conjunto, parece ter o potencial de superar o limitações dos agentes antifúngicos atualmente disponíveis (Karavalakis G et al, 2021).

2.3. Resistência Antifúngica:

Assim como os antifúngicos estão alguns anos atrás dos antibióticos em termos de síntese, o mesmo acontece com a resistência dos fungos. Porém, desde a última década tem vindo a ser relatado um aumento significativo de resistência aos fármacos antifúngicos recentemente começou a ser verificada uma quantidade significativa de resistência aos antifúngicos (Espinel-Ingroff et al, 2015).

Com o surgimento da pandemia de HIV / SIDA, o crescente uso indiscriminado de drogas e substâncias ilícitas, cirurgias de transplante, entre outros muitos fatores tem vindo aumentar a preocupação, à medida que há mais e mais casos de falhas na terapia antifúngica para vários compostos bem conhecidos e estudados, como o cetoconazol, fluconazol ou anfotericina B (Botero et al, 2014).

Acredita-se também que o uso abusivo de antifúngicos como profilaxia por longos períodos em pacientes com imunossupressão ou transplantes aumenta o risco de surgimento de estirpes resistentes, principalmente dos patogénicos que causam micoses sistémicas e onicomicose.

Pode definir-se resistência clínica quando a concentração do fármaco é máxima no foco da infeção, mas há evidência fúngica com tradução clínica (não importa quanto mais medicamento seja administrado, o seu sistema imunológico não será capaz de eliminar o fungo) (Valencia, 2018).

Dos vários fatores que contribuem para um aumento dos processos de resistência clínica aos antifúngicos, incluem-se:

Fatores fúngicos:

- ✓ Ausência da determinação da Concentração Mínima Inibitória (CIM) inicial: A CIM é essencial para determinar a concentração mínima do fármaco que será capaz de inibir o fungo em questão. Para isso, serão realizados testes de sensibilidade *in vitro*, embora sejam técnicas difíceis de realizar e as técnicas alternativas bastante diversas.
- ✓ Estirpes diferentes da mesma espécie fúngica, cada uma com um grau diferente de virulência.
- ✓ Tamanho da população.

- ✓ Biofilmes: São ecossistemas microbianos de uma ou mais espécies de microrganismos, muito bem organizados e com uma estrutura complexa que ocorre quando as células aderem a um substrato, formando uma barreira protetora. Normalmente são constituídos por aproximadamente 15% de células e os 85% restantes constituem a matriz extracelular, composta de polissacarídeos que formam canais pelos quais circulam água, nutrientes e enzimas.

Foi demonstrado que os fármacos penetram muito mal através do biofilme, dificultando a sua ação e conferindo-lhes resistência aos antifúngicos (Valencia, 2018).

- **Fatores relacionados com as moléculas antifúngicas:**

- ✓ Natureza fungistática do antifúngico.
- ✓ Farmacocinética e interações medicamentosas.
- ✓ Esquema terapêutico.

- **Fatores relacionados com o hospedeiro:**

- ✓ A resposta imune do hospedeiro, bem como seu estado imune, esteja ou não enfraquecido por alguma outra condição.
- ✓ O local da infecção e a gravidade da infecção.
- ✓ Presença de materiais estranhos, como dentaduras, cateteres, válvulas ou formação de abscesso.
- ✓ Não adesão ou uso indevido do medicamento pelo paciente.

Podemos dividir a resistência clínica dos fungos em 3:

Resistência intrínseca:

Falamos de resistência intrínseca quando nenhuma espécie do patogénico é sensível ao fármaco, de forma natural, como por exemplo ocorre com o género *Aspergillus* a muitos azólicos.

Resistência primária:

Esse tipo de resistência ocorre quando uma espécie, normalmente sensível ao medicamento, apresenta resistência natural sem nunca ter entrado em contato com o medicamento em questão, muitas vezes devido a mutações aleatórias (Valencia, 2018).

Resistência secundária:

Aquela que apresenta mais problemas atualmente e é grande importância clínica. Ocorre quando uma estirpe que antes não era resistente ao fármaco, começa a adquirir resistência assim que o fungo entra em contato com o fármaco. Tem-se por exemplo *C. albicans* e a resistência que adquirida à 5-fluorocitosina ou fluconazol (Valencia, 2018).

2.3.1 Mecanismos de resistência antifúngica:

É de vital importância, como tem sido estudado com antibióticos, conhecer os mecanismos pelos quais fungos e leveduras adquirem resistência aos antifúngicos. Os mecanismos de resistência variam muito entre os diferentes patogênicos e respectivos tratamentos, mas podemos falar de dois mecanismos principais (Valencia, 2018):

2.3.2 Mecanismos celulares:

- ✓ As leveduras podem ter plasmídios, como acontece com as bactérias, pode acontecer que estes sofram mutações não cromossomais, com expressão gênica transitória, que por consequência podem dar "resistência epigenética", o que significa que as leveduras se tornariam temporariamente resistentes.
- ✓ Mudança ou substituição por estirpes mais resistentes com resistência intrínseca.
- ✓ Alterações genéticas em estirpes (resistência secundária) (Valencia, 2018).

2.3.3 Mecanismos de resistência molecular:

- ✓ Alterações nas bombas de efluxo, a presença dessas bombas leva a uma diminuição na concentração do fármaco que atingirá a meta. Podemos encontrar principalmente dois tipos: *ATP-Binding Cassette Superfamily* (ABC) e a *Main Facilitator Superfamily* (SFM).
- ✓ Alterações na entrada do fármaco por mutação de enzimas.
- ✓ Alterações de enzimas que participam da biossíntese do ergosterol (Valencia, 2018).

3. Unidades de Cuidados Intensivos (UCI)

Denomina-se Unidade de Cuidados Intensivos, às instalações dentro da área do hospital, dedicadas ao serviço de medicina intensiva. Normalmente, nestas unidades os pacientes apresentam as mais variadas patologias graves que colocam a sua vida em risco. Assim sendo, estas unidades dedicam-se à realização de cuidados especializados e exames muito complexos, comparativamente com outras unidades de atendimento hospitalar. É esperado, pela equipa multidisciplinar destas unidades, a necessidade de monitorização constante dos seus pacientes, nomeadamente através do controlo dos sinais vitais, níveis de oxigénio, volume de fluido, prescrições médicas, entre outros (Vena, 2019).

As UCI podem ser, por sua vez, subdivididas de acordo com os cuidados que prestam:

- Cuidados cardiológicos intensivos ou unidade coronária.
- Unidade pós-operatória de cirurgia cardíaca.
- Unidade de transplante de órgãos.
- Cuidados psiquiátricos intensivos.
- Cuidados pós-operatórios.
- Unidades de terapia intensiva pediátrica.
- Unidades neonatais.

3.1 Medicina Intensiva

A medicina intensiva é conhecida como a especialidade médica responsável por prestar suporte avançado de vida, ou seja, manter o paciente sob supervisão e monitorização constante mantendo assim o funcionamento dos sistemas do paciente (X. Moreno., 2014).

É muito comum neste serviço os doentes apresentarem compromisso renal, respiratório e/ou cardíaco. No entanto, os pacientes que não precisem de apoio respiratório, que não possuam compromisso renal e quando a tensão não for um fator determinante, poderão ser admitidos para acompanhamento em supervisão "intensiva /invasiva", normalmente após uma cirurgia grave. Embora à primeira vista a medicina intensiva em UCIs pareça

algo oferecido a todos, esse serviço normalmente só será realizado em pessoas que de outro modo não sobreviveriam e que com a ajuda de terapia intensiva podem revogar sua condição (Vena, 2019).

Num contexto histórico, encontramos uma situação completamente diferente da atual. No passado, as hospitalizações eram algo “caridoso”, se analisarmos as condições com que esse cuidado era oferecido, podemos imaginar que parâmetros como o distanciamento, a limpeza e higiene não eram os mais favoráveis (X. Moreno., 2014). Parâmetros como o distanciamento, a limpeza e higiene não eram os mais favoráveis e com muitas limitações técnicas e físicas, muitas vezes os pacientes recebiam apenas cuidados paliativos. Salvo pelas grandes pandemias que temos sofrido ao longo da história, nos hospitais até ao século XIX, os pacientes raramente eram internados e tratados, visto que muitas vezes não existia tratamento farmacológico. Assim o cuidado hospitalar desenvolveu-se ao longo do tempo, passando de algo que aliviava os últimos dias de um indivíduo a internamentos que podem fazer a diferença entre a vida e a morte. Convém ainda destacar a relevância de Florence Nightingale, uma enfermeira de origem inglesa que prestou serviços de enfermagem na Guerra da Crimeia. O seu desempenho permitiu demonstrar que a falta de higiene estava associada à maioria das mortes. Naquela época, menções como higiene era consideradas um assunto tabu, mas Florence Nightingale adquiriu experiências durante o seu trabalho na guerra, que lhe permitiram expor ao mundo a necessidade de maiores cuidados de salubridade e melhoria das condições de vida no hospital, não se focando apenas nos aspetos negativos, como a falta de material médico e má nutrição (X. Moreno., 2014).

Graças a esta enfermeira, as instalações começaram a ser aperfeiçoadas com um sistema de ventilação melhorado e organizado, com a distância das camas aumentada, um pé direito alto, janelas de cada lado para ventilação, evitando assim o confinamento dos pacientes lado a lado. No entanto, apenas em 1926, devido ao americano Walter Edward Dandy, foi fundada a primeira Unidade de Cuidados Intensivos em Boston, Massachusetts, um progresso para uma redução progressiva da elevada taxa de mortalidade na época (Vena, 2019).

É ainda de mencionar os grandes problemas que as UCIs têm enfrentado ao longo dos anos. Aos problemas bacteriológicos, principalmente de resistência a *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus*, na primeira metade do século XIX começaram a

ser identificados agentes fúngicos patogénicos como *Blastomyces dermatidis* em 1894 e *Sporothrix schenckii* em 1896 (Vena, 2019).

Apenas com o início da Segunda Guerra Mundial ocorreu outro avanço para a micologia clínica. Durante este período foram diagnosticados os primeiros casos de candidíase invasiva, entre 1940 e 1946 e começaram a ser documentados os primeiros casos de mucormicose cerebral.

Na década de 50 a 60, após a identificação de todos estes microrganismos patogénicos causadores de micoses invasivas, começou-se a associar os agentes fúngicos (como por exemplo *Aspergillus* spp., *Candida* spp., *Mucor* spp. e *Cryptococcus neoformans*) a outros fatores, como a presença de doenças determinantes (diabetes, infeção pelo vírus HIV), o uso de antibioticoterapia, terapias com imunossuppressores ou citotóxicos, doentes transplantados ou queimados, e muitas outras comorbidades que colocaram a micose invasiva no mapa das unidades de cuidados intensivos (Vena, 2019).

4. Micoses invasivas

A definição de “micose invasiva (MI)” nasceu da colaboração entre a *European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections*, o *National Institute of Allergy and Infectious Diseases* e o *Mycoses Study Group* (EORTC/ MSG). A designação inicial de micose invasiva abrangia todas as infeções causadas por fungos filamentosos, leveduriformes e dimórficos que se propagavam pela via hematogénica e afetavam vários órgãos, com evidência micológica ou histopatológica para além dos fatores predisponentes e com manifestações clínicas similares (Pauw et al., 2008).

De acordo com os critérios da EORT/MSG, a infeção fúngica invasiva (IFI) pode ser dividida em:

- **Comprovada:** O fungo é identificado no produto biológico, onde um exame histopatológico o cultura do local normalmente esteril é essencial.
- **Provável:** tem em conta os fatores do hospedeiro (Neutropénia, TMO, TOS , imunossupressores cél T ou B, imunodeficiência congénita grave...), critérios clínicos (lesão pulmonar -> TAC ,nódulo +/- sinal halo, cavidade, sinal halo invertido...) e critérios micológicos como testes indirectos e culturas do local normalmente estéril.
- **Possível:** tem em conta principalmente os factores de risco do hospedeiro e critérios clínicos (Pauw et al., 2008).

Além dessa divisão, podemos classificar as micoses invasivas em duas grandes categorias clínico-micológicas:

- A) **Endémicas:** De menor importância clínica e epidemiológica, por serem aquelas micoses invasivas que atacam os hospedeiros devido as suas áreas de origem, como é o caso da citada histoplasmose no continente americano ou em África. Entre os patogénicos endémicos encontramos, por exemplo, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *C. posadasii* e *Blastomyces dermatitidis* (Pauw et al., 2008).

B) Oportunistas: De grande importância clínica, pois, como o próprio nome indica, estes patógenos aproveitam quando há uma "oportunidade" de colonizar e desenvolver patologia no indivíduo, ou muitas vezes são até fungos que colonizam o organismo humano e que podem causar infecção quando o hospedeiro está com as defesas imunitárias diminuídas. Nas UCIs, são as principais causas de agravamentos, também em parte por ser o local onde encontramos os indivíduos com pior estado de saúde e com uma infinidade de fatores de risco ao mesmo tempo. Entre os principais patógenos oportunistas encontramos, por exemplo, *Candida* spp., *Cryptococcus neoformans*, *Pneumocystis jirovecii*, *Aspergillus* spp. e fungos da ordem Mucorales (Pauw et al., 2008).

As infecções fúngicas invasivas aumentaram nos últimos anos em todo o mundo, constituindo um grande problema principalmente em pacientes hospitalizados, que são mais imunodeprimidos e suscetíveis a infecções fúngicas. Normalmente, nessas condições críticas em que os pacientes são suscetíveis a IFIs, o organismo já está muito debilitado e infecções por fungos como os gêneros *Aspergillus* e *Candida*, acabam por ser fatais (F. Hernández. et al., 2018).

Podemos verificar que *Candida* spp. é o 4º patógeno mais isolado, além de ser a micose mais comum em pacientes de UCI (F. Hernández. et al., 2018). Porém, uma grande dificuldade é distinguir a sépsis causada por este fungo de uma sépsis bacteriana, devido a uma sintomatologia inicial bastante semelhante resultando em índices de mortalidade elevados, que representam aproximadamente 10-30% de todas as infecções. Um número considerável de pacientes afetados não são diagnosticados, o que piora significativamente o seu prognóstico e aumenta as taxas de mortalidade por sépsis grave (V. Ávila., 2018).

Na América Latina, especificamente a rede observacional brasileira de candidemias relatou uma incidência global de 2,49 casos por 1.000 internamentos hospitalares ou 0,37 casos por 1.000 pacientes-dia. Nos Estados Unidos, a incidência varia entre 60 e 240 episódios por milhão enquanto que nas publicações europeias varia entre cerca de 25 e 50 episódios por milhão, por ano (X. Moreno, 2014).

Ressalta-se também, que nos últimos anos ficou comprovado que entre os fatores de risco para a maioria das micoses invasivas está o uso inadequado ou excessivo de antibióticos de amplo espectro como as cefalosporinas, ou a vancomicina,

principalmente pelo modo como afeta e altera a microbiota intestinal do indivíduo, deixando-o mais suscetível a ser colonizado por estes microrganismos. (V. Ávila., 2018).

Um estudo retrospectivo realizado no Hospital Dona Estefânia, em Lisboa, comparou os dados de antifúngicos utilizados na unidade de cuidados intensivos pediátrica entre 2008 e 2018. Das 3438 hospitalizações, 109 (3,2%) foram devido a uma infeção fúngica invasiva, destes, 88 (80,7%) já tinham patologia previa (Fig.16) (Rocha et al., 2018).

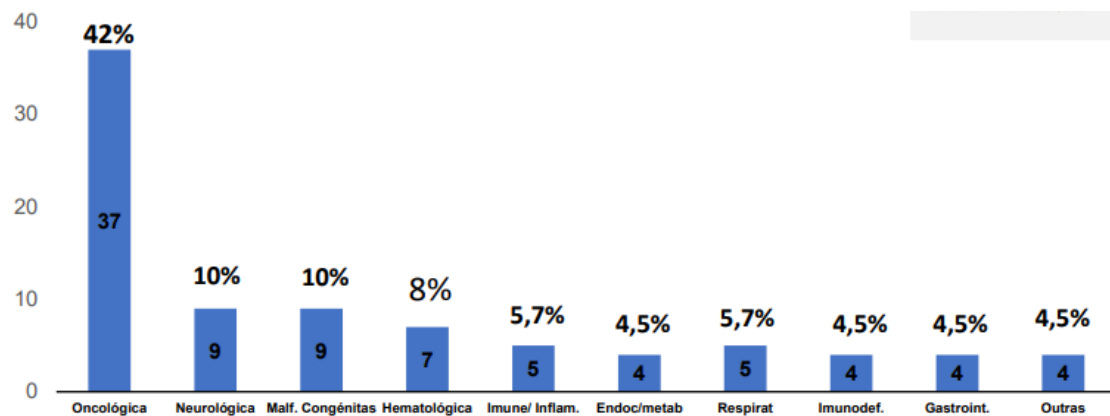


Figura 16: Motivo de internamento na UCI do Hospital Dona Estefânia, retirado de (P. Rocha et al., 2018).

O estudo em causa, após recolha e análise dos dados sobre os antifúngicos utilizados nas unidades de cuidados intensivos pediátricas nos últimos anos, determinou que:

- Os mais utilizados foram os polienos, sendo a Anfotericina B utilizada em 67,8% dos casos.
- Seguindo-se os triazóis com 29,3% dos casos onde o fluconazol e o voriconazol foram os mais utilizados.
- Finalmente, as equinocandinas foram utilizadas em 6,4% dos casos, sendo a caspofungina e a micafungina as mais utilizadas neste grupo (P. Rocha et al., 2018).

Um estudo prospectivo realizado em cerca de 23 centros nos EUA, analisou os dados de 1.208 pacientes com transplante de órgãos sólidos (Fig.17).

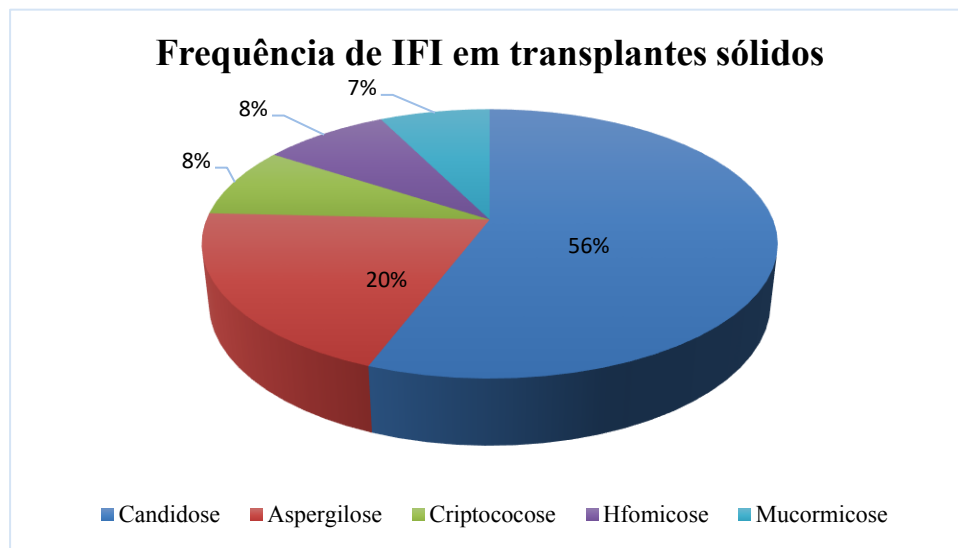


Figura 17: Frequência de IFI em transplantes sólidos, adaptado de Pappas et al., 2010

Os autores verificaram que 1.063 tinham uma IFI, 56% das infecções eram candidoses, seguido da aspergilose com 19%, 8% de criptococose, 8% de hialo-hifomicose e feo-hifomicose e 7% de mucormicose (Pappas et al., 2010).

Entre as micoses invasivas, a candidose, seguida pela aspergilose, correspondem a cerca de 90% de todas as infecções fúngicas, no entanto é também de mencionar outras micoses invasivas menos frequentes mas relevantes, como a histoplasmose, por exemplo, muito difundida no continente americano e em menor escala no africano, fungo que se transmite pela inalação dos seus esporos ou a criptocose, outra infecção oportunista de grande relevância em pacientes com SIDA com imunidade enfraquecida ou alterada devido a alguma outra condição. Estima-se que globalmente, 6 a 50% dos pacientes com SIDA sofrem um episódio de micose invasiva ao longo da sua vida (F. Hernández. et al., 2018)

a. Candidose (candidíase) invasiva:

Os fungos oportunistas do género *Candida* têm sido associados a um amplo espectro de infeções humanas com índices de morbilidade e mortalidade significativas, variando entre infeções superficiais da pele, candidíase profunda ou disseminada, incluindo candidíase vulvovaginal. Esta última afeta aproximadamente 75% de mulheres em pelo menos um episódio na vida, sendo *Candida albicans* a principal espécie responsável (Hel-Houssaini et al., 2019).

As espécies de *Candida* são comensais na microbiota Humana. No entanto, existem fatores que desencadeiam a expressão de fatores de virulência que geram uma mudança do comensalismo para patogénico, entre estes incluem-se a adesão ao tecido do hospedeiro, resposta ao stress ambiental, secreção de hidrolases e produção de biofilme, entre outros (Hel-Houssaini et al., 2019).

Existem fatores de risco que aumentam a probabilidade de sofrer de candidemia, embora o fato de estar em uma UCI já seja um fator de risco por si só. Entre esses fatores podemos encontrar, entre outros (L. Hernández et al., 2016):

- Neutropenia.
- Quimioterapia em pacientes com câncer.
- Cateteres venosos
- Ventilação mecânica.
- Transplantes

É de referir também que a situação era muito mais dramática no final do século XX, com o surgimento do HIV, antes da descoberta dos primeiros anti-retrovirais de elevada eficácia. Desde então, o impacto e a incidência da candidíase em pacientes infetados por HIV sob terapia antirretroviral diminuíram significativamente, o que não significa que esses pacientes não continuem colonizados, sem realmente desenvolverem a doença clinicamente. Em alguns estudos realizados, há evidências de uma incidência de candidemia de 6,9 por 1.000 pacientes em unidades de cuidados intensivos, em que 7,5% dos pacientes receberam tratamento antifúngico (G. Jiménez-Guerra et al., 2018).

Dentro da grande variedade de espécies do género *Candida*, *C. albicans* parece ser a espécie mais virulenta (40 -75%) dos casos a nível mundial e, portanto, o mais encontrado em UCI, o que o torna mais prevalente. É seguida por *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei* e *C. parapsilosis* (F. Hernández. et al., 2018).

No Peru, por exemplo, foi relatada uma incidência de 2,04 casos de candidemia por 1000 hospitalizações, e foram identificadas espécies não *albicans*, o que o torna mais preocupante (Fig 18) (Vásquez-Zamora et al., 2020).

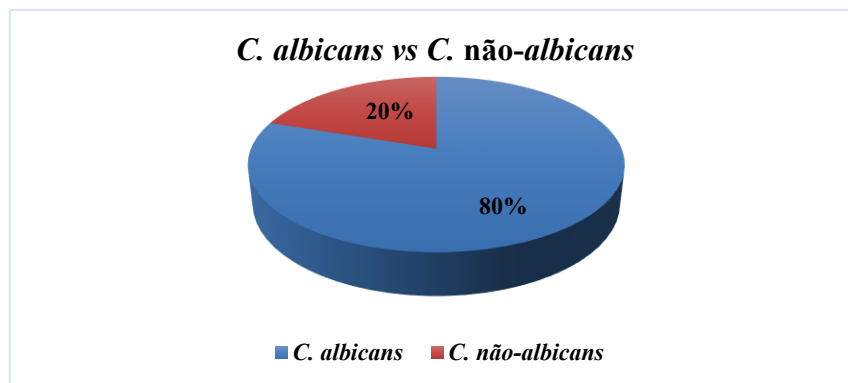


Figura 18: *C. albicans* Vs *C. não-albicans*, adaptado de Vásquez-Zamora et al., 2020.

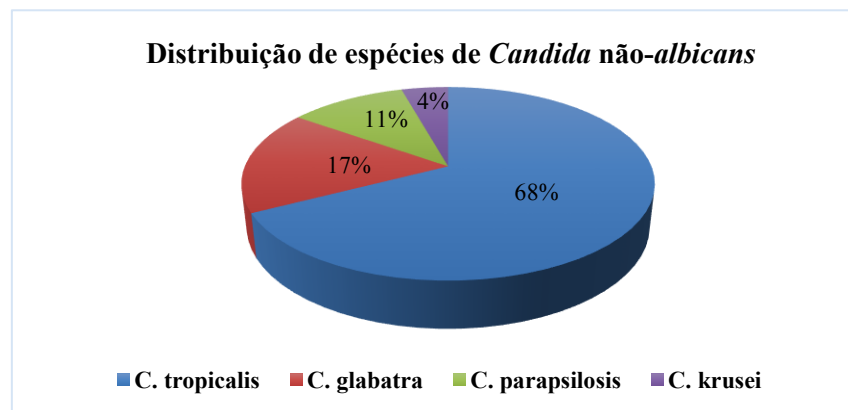


Figura 19: Distribuição de espécies de *Candida não-albicans*, adaptado de Vásquez-Zamora et al., 2020.

No mesmo estudo realizado no Perú, foram estudadas 232 amostras de microrganismos *Candida* spp. provenientes da UCI do Hospital Regional de Lambayeque. Concluiu-se que 19,82% das amostras foram de *Candida não-albicans*, o que representa um aparecimento de cada vez maior de casos infeção nosocomial pro espécies não-*albicans* (Fig.19) (Vásquez-Zamora et al., 2020).

Pacientes em que *Candida* spp. (não *C. albicans*) foi isolada, caracterizaram-se por serem na sua maioria mulheres (56,52%) que já tinham utilizado anteriormente antimicrobianos (67,39%) com 60 anos ou mais de idade (36,95%). A urina foi o tipo de amostra biológica em que o microrganismo foi isolado com maior frequência (45,65%) (Vásquez-Zamora et al., 2020).

Pemán & Quindós (2016) explicam que outras espécies como *C. dubliniensis*, *C. guilliermondii*, *C. lusitaniae*, *C. norvegensis* e *C. rugosa*, podem causar infecções esporádicas além de suscitar problemas de diagnósticos. No entanto, uma mudança etiológica pronunciada está em curso, e as candidíases causadas por *C. parapsilosis*, *C. glabrata* e *C. tropicalis* são cada vez mais frequentes (V. Ávila., 2018).

Outra espécie, *C. auris*, uma levedura emergente e bastante perigosa, é caracterizada pela fácil contaminação do ambiente hospitalar pelo contato com superfícies contaminadas ou equipamentos ambientais, ou de pessoa para pessoa. Este microrganismo pode causar surtos infecciosos com mortalidade que chega a atingir 70%, devido à sua resistência elevada aos antifúngicos comumente utilizados, como o fluconazol. Atualmente é considerado pelos centros europeus e americanos de prevenção e controlo de doenças infecciosas como uma das ameaças atuais à saúde (V. Ávila., 2018).

Nos últimos anos, tem havido um aumento no número de casos de *C. auris* em todo o mundo, passando de casos específicos a surtos em alguns países o que está a se tornar uma preocupação global para a saúde pública (Fig.20) (Cândido et al., 2020).

Hoje podemos dizer que cerca de 90% das infecções causadas pelo gênero *Candida* são devidas a *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* e *C. krusei*. (Hernández. et al., 2018).

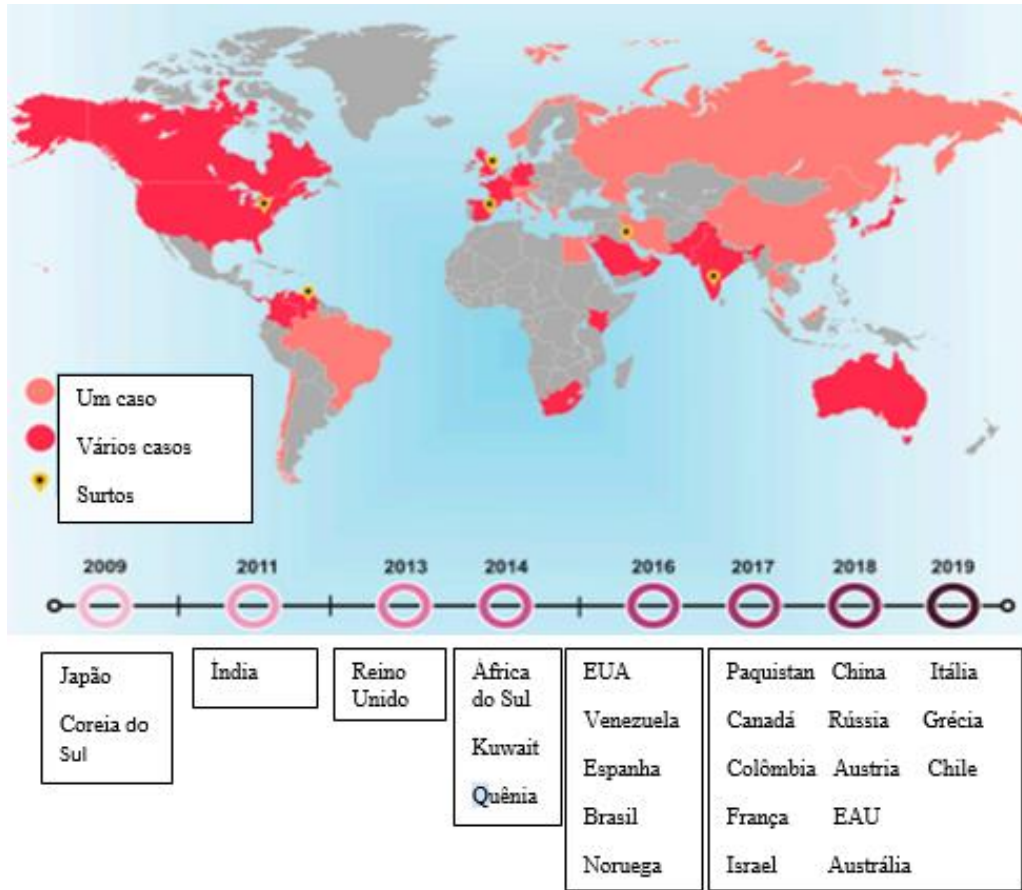


Figura 20: Evolução do número de casos de *C. Auris* no mundo entre 2009 e 2019, adaptado de Cândido et al., 2020.

O diagnóstico convencional da candidíase é feito ao microscópio, onde se observam células Gram +, às vezes pseudo-hifas, hifas verdadeiras ou ambas. Mas o que nos permite diferenciar a espécie *C. albicans* de outras espécies de *Candida* é a produção de tubos germinativos, que ao microscópio permitem a rápida identificação de *C. albicans* (Nazir et al., 2018).

C. albicans é sem dúvida a espécie mais estudada e mais conhecida pela comunidade científica, a sua incidência tem vindo a diminuir ao longo dos anos significativamente, dependendo muito também da região geográfica em estudo. Nas espécies não-*albicans*, como *C. parapsilosis* e *C. glabrata* a taxa de incidência de cada espécie é variável consoante a região geográfica (Marín Martínez et al., 2016).

Estudos epidemiológicos em países como Estados Unidos, Reino Unido, França, Alemanha e Noruega, observaram que *C. glabrata* foi o segundo agente etiológico mais

frequente de CI. Pelo contrário, em Espanha, Israel e América Latina, *C. parapsilosis* foi o segundo agente etiológico mais frequente de CI (Marín Martínez et al., 2016).

As taxas de mortalidade consoante cada espécie de *Candida* spp. implicada são muito variáveis, com taxas de mortalidade superiores em infeções por *C. krusei* e *C. glabrata*, e inferiores por *C. parapsilosis*. Um número alargado de estudos propôs-se identificar factores de risco associados a resultados clínicos negativos, ou mesmo fatais. Factores como a idade e presença de co-morbilidades relacionaram-se com resultado clínico desfavorável, enquanto factores como ausência ou atraso na administração do tratamento antifúngico, e presença de catéteres foram preditivos independentes de morte por candidemia (Nazir et al., 2018).

A epidemiologia e etiologia das infeções fúngicas e a evolução destas tecnologias tem permitido um reconhecimento mais adequado das espécies de *Candida*, com identificação correcta variável entre 60 a 98%, consoante o método utilizado. O VITEK® foi um dos métodos que demonstrou maior fiabilidade (Jiménez-Guerra, et al, 2018).

b. Aspergilose invasiva

A aspergilose invasiva é uma doença grave que afeta principalmente os doentes imunocomprometidos sendo associada a uma mortalidade elevada, que em alguns casos pode chegar ao 90%, sendo dependente do órgão afetado ref.

Atualmente existem mais de 200 espécies de *Aspergillus* descritas, embora a maioria das infeções seja causada pelo complexo *A. fumigatus* (Rabagliati, 2018).

As principais doenças associadas à aspergilose invasiva são:

- Neoplasias hematológicas
- Receptores de transplante de precursor hematopoiética,
- Transplante de órgão sólido,
- Doentes em tratamento com corticosteroides por período prolongado
- Doentes com infeção por HIV em estadios avançados
- Utilizadores de fármacos imunossupressores ou agentes biológicos

A maior incidência ocorre em doentes com neoplasia hematológica sendo os doentes com leucemia mieloide aguda (LMA) os mais afetados (Rabagliati, 2018).

O principais órgãos afetados são o pulmão (6% -16%) (Fig. 21), seguido pelo fígado (1-14%), coração (1% -8%) e por último rim e pâncreas onde a aspergilose varia entre (0,4% -5%) (Las & Fúngicas, 2016).

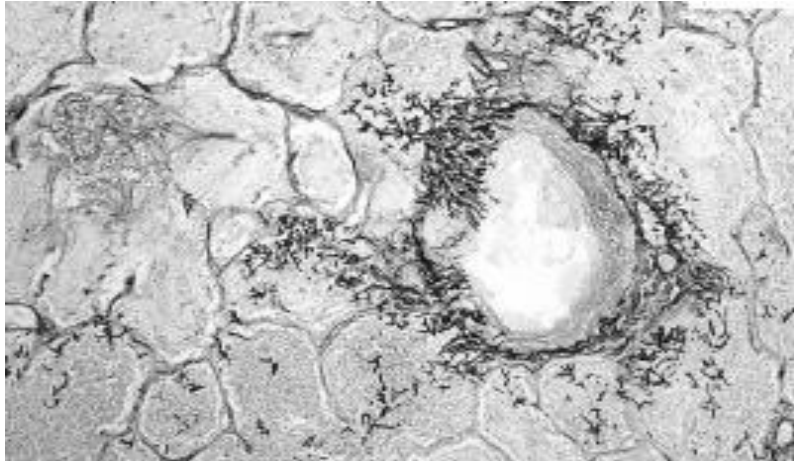


Figura 21: Hifas de *Aspergillus* a invadir os alvéolos pulmonares, retirado de (Valle et al., 2010)

Apesar de não causar tanta mortalidade quanto a candidemia, a aspergilose invasiva é de vital importância em UCI pelos grupos que acomete, como pacientes com neutropenia, transplantes de órgãos, tumores malignos e benignos, malignidade hematológica, uso abusivo de corticosteroides e especialmente infecção pelo HIV (X. Moreno., 2014).

Neste último grupo, a aspergilose invasiva tem sido um problema sério, assim como os pacientes transplantados, o principal microrganismo que encontramos do género *Aspergillus* é *A. fumigatus*, embora também encontremos um grande número de casos de *A. flavus* e *A. terreus*, e é nestes grupos de pacientes mencionados que existe um grande problema, apesar de terem melhorado as condições de diagnóstico e intervenção precoce, a mortalidade continua a oscilar entre 35% e 90% (X. Moreno., 2014).

O género *Aspergillus* é ubíquo e é regularmente em condutas de ventilação, é um fungo que resiste muito bem às mudanças de temperatura, podendo viver entre 12°C e 57°C. Além disso, os seus esporos são muito mais resistentes, podendo sobreviver a 70°. A transmissão ocorre por inalação do esporo, podendo estes ser encontrados num ambiente normal de trabalho (Fig. 22).

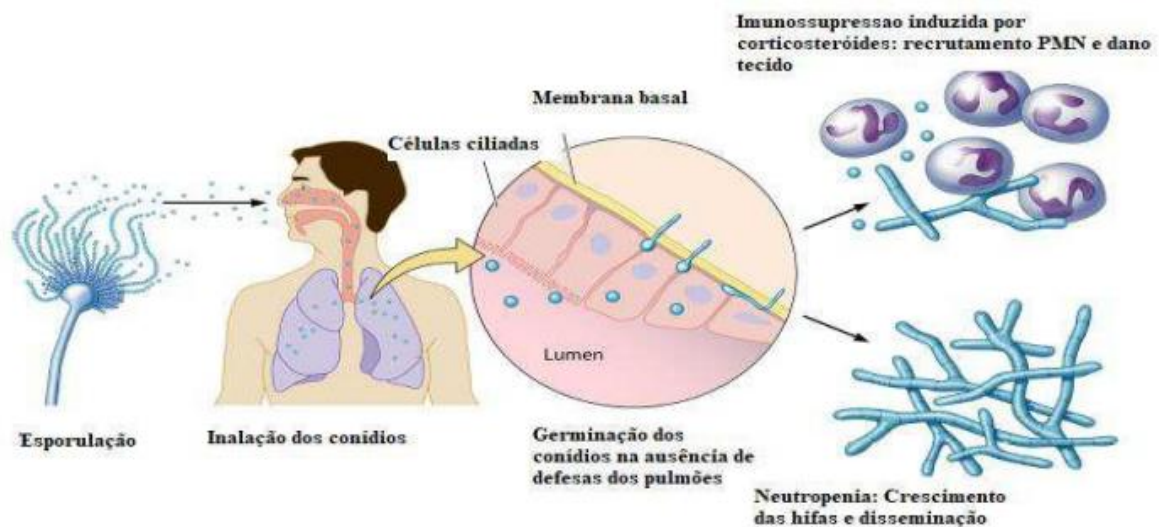


Figura 22: Ciclo de vida infeccioso do gênero *Aspergillus*, adaptado de (Dagenais & Keller, 2009)

Sendo a via aérea, a forma de exposição mais frequente a *Aspergillus*, nos últimos anos novas técnicas foram desenvolvidas para tentar diminuir a exposição a estes microrganismos, especialmente nos períodos de maior suscetibilidade, como internamentos em UCI. Atualmente é possível reduzir a exposição a estes microrganismos com o uso adequado do ar durante o internamento hospitalar. Por exemplo, são utilizadas salas especialmente projetadas e identificadas com o nome de ambiente protegido, entendido como uma peça de uso individual, com pressão positiva interna em relação aos corredores é externa, com no mínimo 12 renovações de ar por hora (Rabagliati, 2018).

As imunodeficiências primárias do hospedeiro responsáveis pelo aumento do risco de AI são a neutropenia e a imunossupressão induzida por corticosteroides. Uma variedade de pacientes não neutropênicos, mais comumente aqueles em terapia com corticosteroides, como pacientes após transplante alogênico de medula óssea que recebem corticosteroides para profilaxia ou tratamento de doença do hospedeiro são suscetíveis a AI (Dagenais & Keller, 2009).

Como referido anteriormente, os avanços nos cuidados médicos levaram a um aumento no espectro de pacientes em risco de aspergilose invasiva, tratamentos bacterianos ou intubação e avanços na medicina para prevenir a insuficiência respiratória abriram caminho para a aspergilose também progredir na sua patogenicidade (Panackal & Diseases, 2016).

Nos últimos anos, têm-se intensificado os esforços para aprimorar as técnicas de diagnóstico precoce da AI, como a implantação de testes para detecção de galactomanano, o que tem levado ao aumento da sobrevivência dos pacientes. Além disso, o género *Aspergillus*, ao contrário de *Candida*, é muito mais frequente em órgãos sólidos, portanto, nos indivíduos transplantados deve tomar-se muito cuidado, e é onde encontraremos mais frequentemente a terapia profilática, como mencionamos anteriormente (Tabela 2) (Rabagliati, 2018).

Tabela 1 Risco de AI de acordo com a incidência e a mortalidade, adaptado de (Rabagliati, 2018)

Risco baixo de de AI (< 2%)	Risco intermédio de AI (2-5%)	Risco elevado de AI (>5%)
TPH autólogo	Leucemia linfática aguda	Leucemia mieloide aguda
Doença de Hodgkins	Linfoma de Hodgkins	TPH alogénico
Cancro de orãos sólidos	Leucemia linfática crónica	Transplante pulmonar
Lupus eritematoso	Transplante cardíaco	Aplasia medular
VIH/SIDA	Transplante hepático	
Transplante renal		
EPOC		

c. Mucormicose Invasiva:

Embora menos frequente que a candidíase e a aspergilose, a mucormicose é uma micose oportunista que atua de forma bastante invasiva, principalmente em pacientes diabéticos ou imunossuprimidos.

As formas de mucormicose mais comuns são as cutâneas (mais frequentes em doentes diabéticos ou leucémicos), seguidas das rinocerebrais e pulmonares. A clínica associada

a esta infecção fúngica deve-se sobretudo à facilidade de disseminação dos seus esporos, razão pela qual na maioria das vezes são transmitidos por inalação. A mucormicose é causada por fungos saprofíticos; o género mais frequente é *Rhizopus* spp., que é frequentemente encontrado em pão velho. A via de aquisição pelo Homem, incluem a inalação, ingestão, contaminação de feridas traumáticas ou cirúrgicas com esporangiósporos do ambiente (Stull et al., 2019).

Um dos principais problemas da mucormicose é a capacidade das espécies deste grupo em invadirem os vasos sanguíneos dos pacientes, principalmente se estiverem imunocomprometidos ou hematologicamente fracos, resultando em trombose fúngica e rápida disseminação por todo o corpo, o que produz diferentes focos metastáticos (Stull et al., 2019).

Além do género *Rhizopus* mencionado anteriormente, outros géneros comuns são: *Lichtheimia* (anteriormente *Absidia*), *Mucor* e *Rhizomucor*. Apenas estes quatro géneros correspondem a mais de 75% dos casos de mucormicose em pacientes com doenças hematológicas e oncológicas. No caso da leucemia mieloide aguda (LMA), uma doença caracterizada por uma imunossupressão rápida e forte, a mucormicose representa um risco de incidência de 1-8%, embora as percentagens caiam drasticamente nas restantes patologias hematooncológicas (Prakash & Chakrabarti, 2019).

Os principais fatores de risco incluem:

- Diabetes mellitus tipo 2 descompensado.
- Uso prolongado de corticosteroides, especialmente de uso sistémico.
- Neoplasias hematológicas.
- Transplantes de células hematopoéticas e transplantes de órgãos sólidos.
- Tratamento com deferoxamina e sobrecarga de ferro.
- HIV / SIDA.
- Uso de drogas intravenosas.
- Trauma, queimaduras, desnutrição.
- O uso de voriconazol em pacientes de alto risco, tanto para profilaxia como para o tratamento de outras infeções fúngicas, uma vez que o voriconazol *in vitro* demonstrou ser eficaz.

Ressalta-se que, por os *Mucorales* serem de distribuição global e altamente patogênicos, estes fungos não crescem em tecidos saudáveis e precisam de condições predisponentes como as citadas acima para poder exercer sua patogenicidade, sendo imprescindível reunir todas as condições para iniciar o tratamento o mais rápido possível (Fig.23) (Stull et al., 2019).

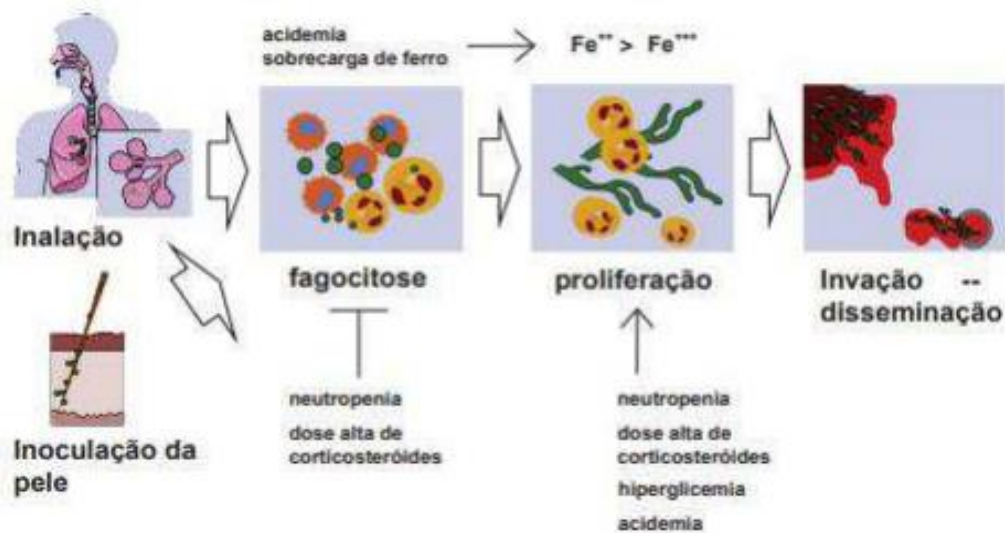


Figura 23: Patógenese da mucormicose. Retirado e adaptado de (Farmakiotis & Kontoyiannis, 2016).

Uma diferença contrastante nos fatores de risco foi observada entre o mundo ocidental (EUA e Europa) e a região asiática. A diabetes mellitus é o fator de risco mais comum associado à mucormicose na Índia, contrastando com a malignidade hematológica e os receptores de transplantes na Europa e nos Estados Unidos. Embora um aumento no número de casos com malignidades hematológicas e transplantes como fatores de risco na Índia tenha sido observado recentemente nos últimos anos. Globalmente, a Diabetes mellitus como fator predisponente varia entre os 17% aos 88% (Prakash & Chakrabarti, 2019).

O portal *Leading International Fungal Education* (LIFE) estimou a prevalência de infecções fúngicas em todo o mundo. De acordo com sua estimativa, a prevalência anual de mucormicose pode ser de cerca de 10.000 casos no mundo, exceto na Índia. Após a inclusão dos dados indianos, a estimativa de mucormicose aumentaria para 910.000 casos globalmente (Prakash & Chakrabarti, 2019).

Nos últimos anos, os casos de mucormicose têm aumentado, devido ao aumento das doenças imunossupressoras. Por ser uma doença ainda associada a casos isolados, é muito difícil calcular as taxas de incidência, e no final, muitos dos dados acabam por ser reportados a partir de séries de casos. Em uma revisão de 929 com pacientes entre 1940 e 2003, verificou-se que apenas 9,6% dos pacientes acometidos por mucormicose não apresentavam outra doença prévia, sendo surpreendente constatar que em 36 % dos casos, os pacientes tinham Diabetes Mellitus tipo 2, 17% tinham neoplasias hematológicas e em 12% transplantes (Prakash & Chakrabarti, 2019).

Um grande problema que está por vir é que a prevalência da população diabética está estimada em aumentar de 366 milhões em 2011 para 522 milhões em 2030 em todo o mundo o que poderá proetar um aumento drástico no número de casos de mucormicoses (Fig. 24) (Farmakiotis & Kontoyiannis, 2016).

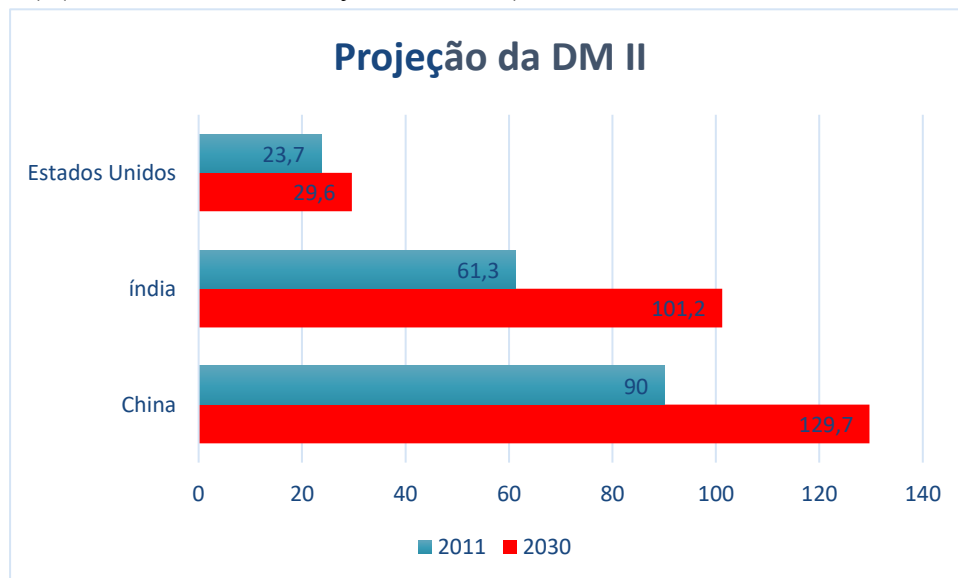


Figura 24: Projeção da Diabetes Mellitus II para o 2030 em comparação com o 2011. Adaptado de (Farmakiotis & Kontoyiannis, 2016)

A China liderou a lista com um aumento estimado de 90 milhões em 2011 para 129,7 milhões em 2030, seguido pela Índia (61,3 milhões em 2011 para 101,2 milhões em 2030) e os Estados Unidos (23,7 milhões em 2011 para 29,6 milhões em 2030). Considerando o aumento da população diabética, o aumento do número de casos de mucormicose também é previsto aumentar (Farmakiotis & Kontoyiannis, 2016).

O que diferencia essas micoses invasivas, das demais citadas acima é que, como fator de risco, encontramos as profissões agrícolas e relacionadas com o campo, o que causa a maioria das infecções das áreas rurais e pouco desenvolvidas. O diagnóstico, como em muitas outras micoses, será um exame direto e uma cultura do fungo em Agar Sabouraud. Devido ao seu atraso, outros métodos como o estudo anátomo-patológico não são os exames de escolha, embora nos permitam visualizar perfeitamente os agentes fúngicos patológicos.

Em relação ao prognóstico da mucormicose, é muito decepcionante. De et al, 2014 referem uma mortalidade entre 50-70% que pode variar até 95% se houver disseminação sistêmica, o que geralmente é comum. Nas variedades de mucormicose rinocerebral ou pulmonar, uma das consequências que a doença costuma deixar é o aparecimento de tecido necrótico, que deverá ser removido cirurgicamente para maior sobrevivência do paciente (De et al, 2014).

Tipos de de Mucormicose:

Rino-orbito-cerebral: É a forma mais comum, entre as várias causas, salienta-se o facto de constituir a principal via de acesso quando os esporos são inalados pelos seios paranasais e depois se espalham para o sistema nervoso central, além de afetar o nariz, os olhos e o cérebro. Os principais sintomas são: febre, dores intensas na região nasal e orbicular, congestão nasal, dores de cabeça e edema, podendo até surgir úlceras nasais.

Por se tratar de uma doença de progressão muito rápida, deve ser tratada atempadamente, pois pode disseminar-se rapidamente para os tecidos próximos, gerando uma “escara negra” muito dolorosa no palato e na mucosa nasal. A espécie isolada mais comum nestes casos é *Rhizopus oryzae*.

Pulmonar: Como na forma rino-orbital, é produzida pela inalação de esporos nos bronquíolos e alvéolos. Os principais sintomas serão febre e, especialmente, tosse, juntamente com dores fortes. A propagação pode ser muito rápida, devendo tomar-se cuidados especiais para evitar a sua disseminação para o mediastino ou para o coração, ou ainda através da corrente sanguínea para outros órgãos.

Embora as suas manifestações clínicas sejam um tanto semelhantes às da aspergilose, na mucormicose foi detetada a presença de até 10 nódulos juntamente com derrame pleural.

Cutâneo: Ocorre quando os esporos conseguem atravessar a derme, seja de uma ferida anterior ou de um trauma ou queimadura. Geralmente aparece como uma mácula dolorosa que progride para um ectima, uma placa de tecido muito mais necrótico. Não é frequente a passagem para tecidos mais profundos, no entanto, há casos relatados.

Gastrointestinal: forma rara, é causada pela ingestão de alimentos ou materiais contaminados por esporos de *Mucor*. Existe literatura sobre casos de contaminação com medicamentos feitos a partir de ervas homeopáticas. De todo o sistema digestivo, o estômago é o mais lesado (58% dos casos), seguido do cólon (32% dos casos).

Em relação aos sintomas mais comuns encontramos: dor abdominal, diarreia, dores de cabeça e melena. Úlceras necróticas também podem ocorrer em lesões gastrointestinais graves que podem perfurar tecidos e causar peritonite.

Disseminada: compreende a mucormicose que se pode originar em qualquer lugar (pulmão, cérebro, pele, estômago) com disseminação muito rápida. Normalmente tem origem no pulmão.

Uma revisão sistemática de casos de mucormicose publicada entre janeiro de 2000 e janeiro de 2017 foi realizada para examinar o epidemiologia contemporânea, manifestações clínicas, diagnóstico e patogénicos causadores desta doença fúngica invasiva. Foram incluídos na análise final 851 artigos (Fig. 25) (W. Jeong et al, 2018).

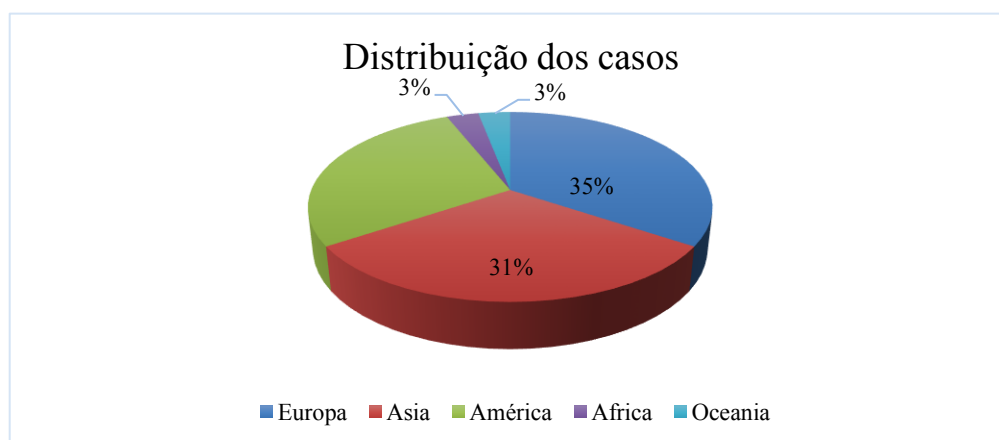


Figura 25: Distribuição dos casos de Mucormicose no mundo entre 2000 – 2017, adaptado de W. Jeong et al, 2018.

Dos 851 pacientes, a média de idade foi de 51 anos e 531 (63%) eram homens. Diabetes mellitus foi a doença subjacente mais comum, seguida por malignidade hematológica e transplante de órgãos sólidos. A diabetes mellitus foi mais comum em países asiáticos ou africanos do que em países ocidentais. A doença hepática crônica subjacente era pouco frequente e 51% dos casos envolveram indivíduos que não receberam qualquer forma de terapia imunossupressora, anticorpos monoclonais ou quimioterapia (W. Jeong et al, 2018).

Apesar de estar descrito como um fator de risco para mucormicose, o uso de corticoesteróides não pareceu ser um fator de risco independente para mucormicose neste estudo, embora tenha sido observado em 33% dos casos. No entanto, embora uma relação causal entre a terapia com corticosteroides e a mucormicose ainda não foi estabelecida, o risco aumentado de mucormicose pode surgir do uso crônico de corticosteroides potencialmente mediada por disfunção de macrófagos / neutrófilos ou hiperglicemia (W. Jeong et al, 2018).

Obesidade e diabetes mellitus são as mais comuns e preocupantes comorbidades, em pacientes com infecções por coronavírus. Vários relatórios, incluindo aqueles do *US Center for Disease Control (CDC)*, indicam que os pacientes internados com mucormicose invasiva, com DM2 e a síndrome metabólica podem ter um risco até dez vezes maior de morte quando contraem COVID-19 (Carvallo et al., 2021).

Nos casos apresentados durante a pandemia de COVID-19, a história de uso de corticoides no tratamento da infecção por SARS-CoV2 foi um fator de risco comum, sendo o diagnóstico precoce de extrema importância para o prognóstico temprano dessa doença (Elguera-Falcón, 2020).

5. Terapia antifúngica:

Antifúngicos são fármacos usados para impedir o crescimento de fungos, e podem ser classificados em dois grupos principais:

5.1 Fungicidas:

Moléculas usadas para prevenir o crescimento de fungos causando a sua morte. Historicamente, estes fármacos tiveram uma grande importância, não só no campo da medicina, mas também, por exemplo, na agricultura, onde a grande fome da batata irlandesa de 1840 foi um antes e um depois do uso de antifúngicos nas colheitas (Botero et al, 2014).

5.2 Fungistáticos:

Moléculas que inibir de forma reversível o crescimento e desenvolvimento futuro do fungo ou de qualquer uma de suas formas germinativas. Estes fármacos para além da sua utilização na medicina, podem também ser utilizados na conservação de alimentos, como por exemplo, o benzoato de sódio ou sorbato de potássio (Botero et al, 2014).

Até 2017, a lista de medicamentos essenciais que a OMS vem elaborando desde 1977 incluía apenas seis antifúngicos. Graças ao impulso do Instituto Carlos III de Madrid entre outras instituições, três novos antifúngicos foram introduzidos nesta lista: itraconazol (cápsulas e suspensão oral), voriconazol (cápsulas e solução intravenosa), natamicina (gotas a 5%) (Jesús et al., 2017).

A OMS estimou que existem mais de 300 milhões de pessoas com infecções fúngicas graves, o que se traduz em um número anual de mortos de mais de 1,6 milhão de pessoas. E alertou para algo que já vem sendo debatido há algum tempo na medicina, muitas vezes essas infecções fúngicas ficam "escondidas" e não pela visão deficiente dos médicos que as diagnosticam, mas porque são consequência de outras patologias como asma, SIDA, cancro, transplantes, que abrem caminho para esses fungos oportunistas, sendo que muitas dessas infecções ocultas seriam visíveis e evitáveis com um diagnóstico rápido (Jesús et al., 2017).

Como mencionamos antes, as infecções fúngicas invasivas aumentaram ao longo dos anos, talvez em parte devido ao aumento da expectativa de vida em todo o mundo, mas também devido a fatores genéticos, uso e abuso de drogas ou ao número de transplantes

de cada vez mais abundante. No entanto, nem toda terapia antifúngica dirigida em hospitais é para tratar a doença, muitas vezes são utilizadas como terapia empírica ou profilática. É necessário estabelecer medidas para o uso correto dos antifúngicos principalmente devido às resistências citadas, mas também para diminuir os efeitos adversos e tentar reduzir custos para os sistemas de saúde. A implementação e o bom uso de diretrizes que desenvolvam e justifiquem o uso de antifúngicos em todos os momentos é essencial.

5.3 Profilaxia Antifúngica / Terapia Preventiva:

É difícil chegar a um consenso sobre o uso de antifúngicos como profilaxia, alguns autores postulam que é de vital importância, principalmente em pacientes que vão se submeter a um transplante ou que têm uma doença do sangue, onde há virulência e prevalência de micoses sistêmicas é bastante alto.

Em hospitais no Canadá, por exemplo, existem programas conhecidos como: *Antimicrobial stewardship programs* de implementação obrigatória onde o uso correto de antifúngicos é tentado, levando-se em consideração coisas como a duração da terapia, otimização da dose, via de administração, toxicidade, etc. No início, esses programas aplicavam-se apenas aos antibióticos, mas devido à alta morbidade e mortalidade, nos últimos anos começaram a ser utilizados também no tratamento antifúngico (Science & Timberlake, 2020)

Outro estudo realizado pela Universidade de La Rioja, na Espanha, dúvida que haja um tipo maior de prevalência de infecções fúngicas pelo fato de as bactérias terem sido a causa de maiores problemas de colonização ao longo dos anos, deixando algo mais marginalizado a outras infecções mais invasivas, como as infecções fúngicas. A isso devemos acrescentar que os avanços médicos da atualidade possibilitam combater condições muito mais difíceis de tratar, resultando em uma abordagem muito mais invasiva que pode modificar as membranas mucosas e as barreiras inatas do indivíduo, culminando em um tempo de internamento mais longo (Jesús et al., 2017).

De acordo com o estudo, entre os fatores de risco destacados estão o uso de antibióticos de amplo espectro, hemodiálise, alimentação parenteral, ventilação assistida, além do principal problema já citado acima de septicemias fúngicas serem muito semelhantes às bacterianas e, portanto, de difícil diagnóstico.

Este estudo também defende que o uso de antifúngicos para prevenir infecções fúngicas não é uma boa alternativa, pois pode dificultar o diagnóstico e modificar a flora microbiana do indivíduo.

O estudo atribui ainda a alta mortalidade entre as infecções invasivas na UTI devido aos poucos estudos existentes sobre a epidemiologia dessas infecções nestes locais, apesar do conhecimento de que há uma prevalência 7 vezes maior de candidemia na UTI do que em qualquer outro local (Jesús et al., 2017).

Porém, ao contrário do que diz o artigo anterior que o uso de antifúngicos como profilaxia da candidemia não era uma boa alternativa, há outros autores que defendem que o uso de azólicos pode reduzir o número de infecções fúngicas, nem sempre se traduzindo numa menor mortalidade, embora todos esses autores concordem que deve haver uma preocupação com o uso inadequado de azólicos devido ao aparecimento cada vez mais preocupante de resistência (Articles, 2006).

O uso de posaconazol como prevenção de aspergilose invasivas em doentes maiores de 13 é defendido quando os pacientes apresentam:

- Patologia como LMA ou síndrome mieloide com neutropenia pós-quimioterapia
- Doentes transplantados

Cornely demonstrou menor frequência de IA em pacientes neutropênicos em profilaxia posaconazol vs fluconazol / itraconazol (1 vs 7%) e menor mortalidade com diferença estatisticamente significativa (Rabagliati, 2018).

Segundo o autor, esta estratégia deve ser considerada em pacientes com alto risco, como neutropenia na LMA e também deve ser incluída nos protocolos de gestão para a prevenção de EFI em transplante de pulmão.

Face as evidências disponíveis, a profilaxia de AI pode ser realizada com posaconazol e como alternativas pode considerar-se o voriconazol e a micafungina, a decisão de iniciar a profilaxia antifúngica deve considerar a frequência e os custos associados (Rabagliati, 2018).

No caso da aspergilose, o uso de profilaxia é mais aceito entre os autores e podemos diferenciar a profilaxia primária da secundária. A profilaxia primária é aquela realizada

em pacientes com risco de desenvolver aspergilose dado o grau e tempo de imunossupressão que irão enfrentar, é principalmente utilizado em pacientes com enxertos, LMA, AIDS e síndromes mieloides (Burghi et al, 2010).

- Posaconazol é o medicamento de escolha para profilaxia da aspergilose do paciente com os fatores de risco mencionado.
- Itraconazol é outra opção muito eficaz, mas com pior tolerabilidade.
- Voriconazol também foi estudado como profilaxia de aspergilose e mostrou uma redução na incidência de Aspergilose pulmonar invasiva em pacientes hemato-oncológicos em unidades de cuidados intensivos, embora não tenha havido redução da mortalidade.

Com todas essas estratégias, conseguiu-se uma redução da incidência da aspergilose, sem afetar os rins, embora o grave problema da mortalidade continue (Burghi et al, 2010).

Por outro lado, encontramos profilaxia secundária realizada em pacientes que já tinham aspergilose invasiva e que vão passar por um novo tratamento imunossupressor. Nestes casos, a administração de posaconazol, itraconazol, voriconazol ou anfotericina lipossomal alcançou reduções na recorrência da doença (G. Burghi et al, 2010).

5.4 Impacto económico da profilaxia:

Podemos encontrar diversos estudos epidemiológicos que indicam que a sepsis fúngica aumentou 200% entre as décadas de 1980-2000, muito possivelmente devido às causas acima mencionadas. Por conseguinte, a profilaxia com antifúngicos desenvolveu-se de forma gradual apesar de um grande aumento nos custos de aquisição para as farmácias dos hospitais (Grau-Cerrato & Ferrández-Quirante, 2009).

No entanto, apesar de tudo o que foi dito, Grau-Cerrato & Ferrández-Quirante, 2009 referem que a nível económico a profilaxia antifúngica representa uma grande economia no nível das UCIs nos hospitais. Isso deve-se principalmente ao fato de o tempo de internamento hospitalar por micose invasiva ser muito maior do que, por exemplo, para uma bacteremia.

Em meio hospitalar, os custos da medicação não importam tanto quanto o tempo de internamento que uma micose invasiva implica. A tudo isso devem ser adicionados alguns

custos indiretos que podem ser produzidos em consequência da medicação antifúngica, casos de reações adversas à anfotericina B ou ao desoxicolato não são raros.

Um estudo realizado nos Estados Unidos por Swoboda et al analisou o real impacto que o internamento hospitalar por candidemia poderia ter em comparação com o internamento por bacteriemia. No estudo participaram 1.624 pacientes com candidemia e foi comparado com um grupo de controlo de 4.870 pessoas com bacteremia (Swoboda et al., 2003).

Os resultados mostraram que para os casos de candidemia significava um tempo médio de internamento de 23/37 dias e nos casos de bacteriemia significava um tempo de internamento de 11/13 dias. Por outro lado, o custo correspondente à saúde pública (Medicare) e o custo associado à saúde privada foram avaliados separadamente.

85-90% do custo total foi atribuível ao aumento da permanência hospitalar associado à candidemia. O segundo fator de maior impacto económico foi o tratamento antifúngico, que contribuiu entre 7 e 11% do custo total. Além disso, observou-se que o custo da saúde privada era 30% superior ao da rede pública. Essa diferença foi atribuída principalmente ao custo do internamento hospitalar e ao custo do tratamento antifúngico. No geral, estimou-se que a apresentação de candidemia resultou num custo adicional de entre \$ 216 milhões e \$ 218 milhões por ano (Swoboda et al., 2003).

O problema do diagnóstico:

Os pacientes que são internados em UCI por algum dos motivos supracitados não costumam apresentar um bom estado de saúde, portanto, desenvolver estratégias diagnósticas que possam ser aplicadas em todas as situações é bastante complicado, deve-se ressaltar que as manifestações clínicas de um paciente queimado são diferentes das de um paciente que acaba de receber um transplante de órgão, de um paciente com neutropenia, outro com tumor, etc. Também deve ser assumido que as manifestações clínicas das micoses invasivas são muito inespecíficas e desta forma dois problemas principais (Vena, 2019).

A primeira, a sua semelhança clínica com as infeções bacterianas, entre outros fatores, porque nas circunstâncias em que esses pacientes costumam ser encontrados, os médicos presumem que estão sujeitos a qualquer tipo de infeção invasiva. A tudo isso temos que somar o problema de que muitas vezes as manifestações clínicas estão ocultas pela doença

de base do paciente, por isso é difícil distinguir-se os sintomas que eram preexistentes à sua permanência na UTI.

Outra grande preocupação, que também reflete a alta mortalidade de pacientes com micose invasiva na UTI, é que se estima que mais da metade dos pacientes só são diagnosticados com IFI após a morte, devido à rapidez dessas doenças, e devido a fraqueza dos pacientes, ou porque as culturas (o diagnóstico convencional ainda é considerado como o de referência) muitas vezes nunca se tornam positivas (Vena, 2019).

Apesar da existência de índices baseados na existência de fatores de risco, diferentes para cada tipo de micose invasiva e com alto grau de especificidade, eles apresentam apenas um valor preditivo positivo entre 5-15%. Portanto, encontramos outro problema citado acima, frequentemente é preconizada de forma desnecessária a administração abusiva e indiscriminada de antifúngico contribuindo para o aparecimento cada vez mais frequente de estirpes multirresistentes, principalmente no grupo dos azólicos e, cada vez mais, as equinocandinas, além de um gasto desnecessário de medicamentos que muitas vezes produzirão maior toxicidade e, por consequência, mais efeitos adversos no paciente já debilitado (Pappas et al., 2015).

No que todos os autores concordam é que é de vital importância o estabelecimento de novas estratégias de diagnóstico para micoses invasivas, com o objetivo de iniciar o tratamento com rapidez e segurança, deixando de lado a lentidão das culturas e erros devido ao uso incorreto de antifúngicos ou confusão com os quadros clínicos de bacteremia (A. Espinel-Ingroff et al., 2015).

7. Discussão:

7.1 Candidemias:

Um estudo realizado em 2011 pela *Society of Critical Care Medicine* dividiu o mundo em sete regiões geográficas e todos os dados foram analisados pela Universidade de Bruxelas. O estudo concluiu que de todas as espécies de *Candida* a mais comum foi *Candida albicans*, correspondendo a 70% do total de casos de candidemia no estudo (Nazir et al., 2018).

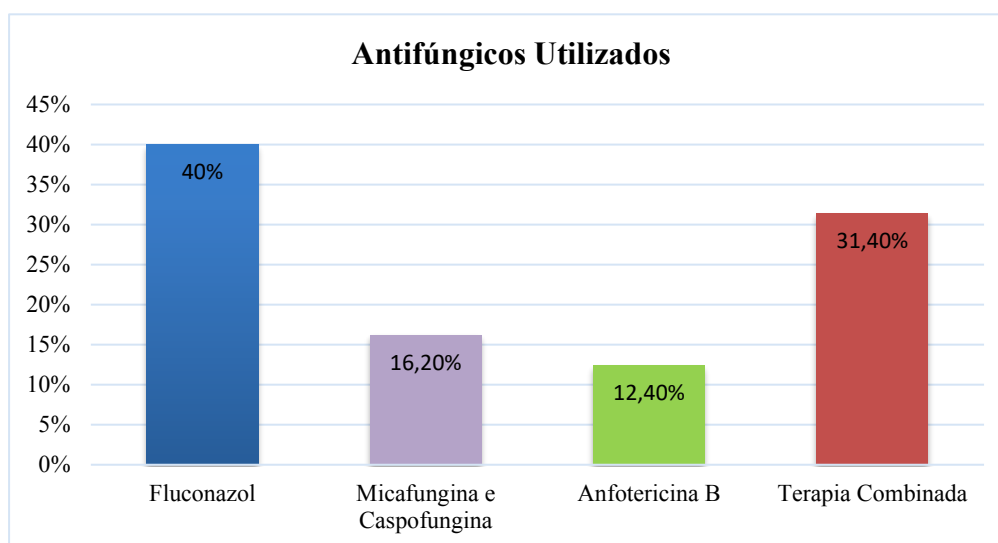


Figura 26: Antifúngicos utilizados, adaptado de (Nazir et al., 2018)

O estudo revelou que apesar das equinocandinas serem usadas cada vez mais, o Fluconazol ainda é usado como primeira linha em monoterapia (cerca de 40% dos tratados no estudo), seguido pelas equinocandinas (16,2%) e anfotericina B (12,4%). As terapêuticas combinadas também foram implementadas (Fig. 26) (Nazir et al., 2018).

Outro dado característico que este estudo revelou foi que não houve grandes diferenças terapêuticas por regiões geográficas e que a escolha do antifúngico não fez grande diferença em termos de tempo de permanência na UCI ou sobrevida (Nazir et al., 2018),

Porém, o estudo também mostrou algo preocupante, se compararmos as infecções da corrente sanguínea por *Candida* com outras infecções de outros patógenos, a mortalidade associada a *Candida* foi muito maior, em média 42,5%. Comparativamente, as septicemias por bactérias Gram + apresentam um índice de mortalidade de 26%. (Fig. 27)

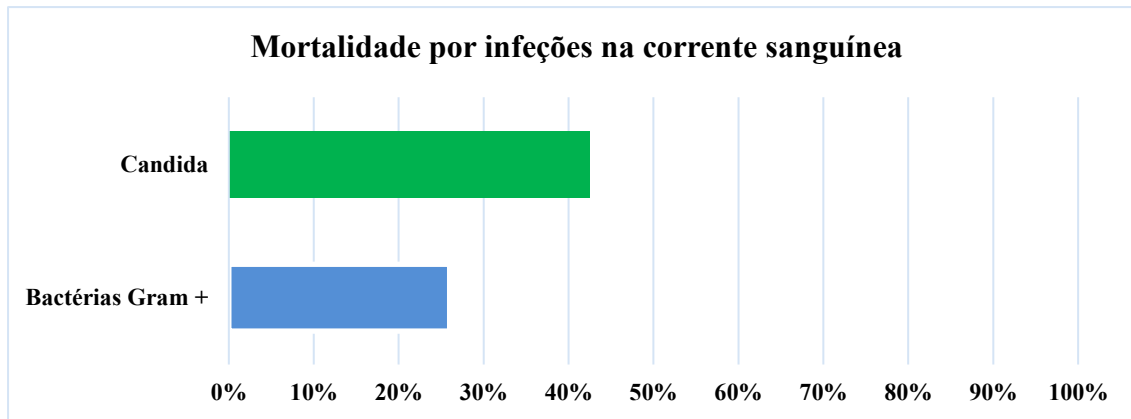


Figura 27: Mortalidade por infecções na corrente sanguínea , adaptado de Nazir et al., 2018.

Este estudo concluiu que a terapia antifúngica precoce é essencial para a sobrevivência de candidemias invasivas, no entanto, apesar da surpresa da comunidade médica e da recente incorporação de equinocandinas nas diretrizes, nenhuma diferença significativa foi demonstrada entre a eficácia destas em relação à ao fluconazol (Nazir et al., 2018).

Para tratar alguns fungos oportunistas, maioritariamente os do género *Candida*, o fluconazol é há muito tempo a primeira linha de tratamento para candidíase e continua a ser uma das principais terapias para o tratamento da maioria dos fungos, especialmente no início da terapia. No entanto, em 2009, a Sociedade Americana de Doenças Infecciosas favoreceu, nas suas diretrizes, o uso de equinocandinas em pacientes moderados ou graves e indicou o fluconazol como primeira linha para pacientes com gravidade leve (Cortes & Russi, 2011).

Em outro estudo realizado na UCI do hospital de Barranquilla, na Colômbia, dados semelhantes foram corroborados pouco depois. Desta vez, a amostra foi composta por 125 pacientes que receberam prescrição de pelo menos um antifúngico durante o internamento na UCI (Tabela 3) (Jiménez-Guerra et al, 2018).

Tabela 2. Características dos pacientes internados na UCI, adaptado de (Jiménez-Guerra et al, 2018)

Características dos pacientes internados na UCI		
Sexo	Frequência	%
Homens	57	45,6
Mulheres	68	54,4
Doença		
HIV	5	4
Patologia hematológica ou oncológica	31	24,8
Estado		
Vivos	51	40,8
Obitos	74	59,2

Do total da amostra, 54,4% eram mulheres e 46,6% homens. 24,8% dos pacientes já tinham alguma doença hematológica ou oncológica prévia e o 8,3% tinham infecção pelo HIV. Um total de 1.552 antifúngicos foram usados para tratar os 125 pacientes. A mortalidade foi de 59,2% dos sujeitos (Jiménez-Guerra et al, 2018).

Dos 1552 antifúngicos usados, foram identificados 3 grupos, azólicos, equinocandinas e polienos, aos quais foram administrados (Fig 28):

- Anfotericina B (50 mg)
- Anfotericina B lipossomal (50 mg)
- Caspofungina (50 mg)
- Caspofungina (70 mg)
- Fluconazol (200 mg)

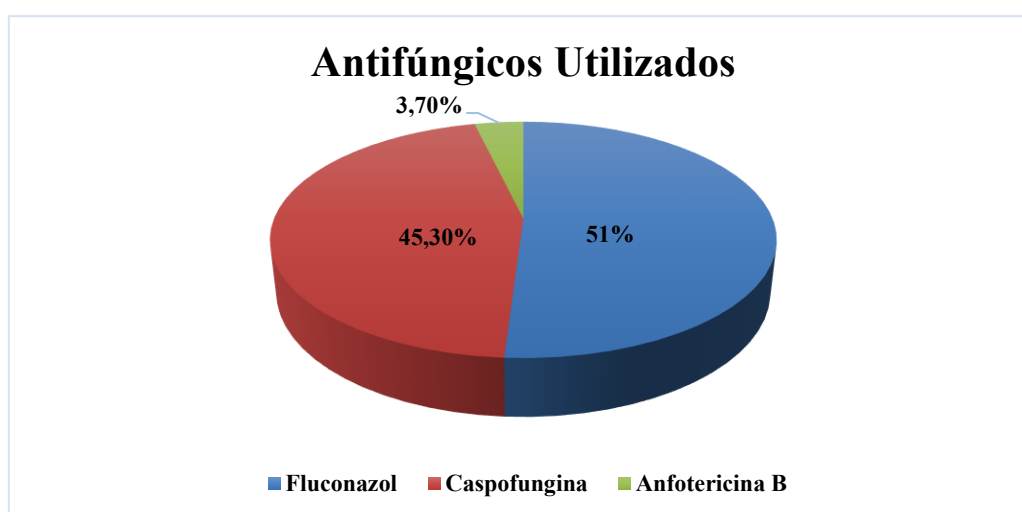


Figura 28: Antifúngicos utilizados no hospital de Barranquilla, Colombia, adaptado de (Jiménez-Guerra et al, 2018).

O grupo farmacológico mais utilizado foram os azólicos, com o fluconazol utilizado em 51% dos pacientes, seguido das equinocandinas, onde a caspofungina foi utilizada em 45,3% e por último os polienos com a Anfotericina B utilizada em 3,7% dos casos (Jiménez-Guerra et al, 2018).

Em 2016, um estudo semelhante foi realizado na França com 107 pacientes, todos infectados por *Candida*. A incidência na UCI foi de até 2 casos por 1.000 pacientes (Leroy et al., 2009).

No estudo foi possível observar como *C. albicans* foi de fato a espécie mais predominante, sendo a causante de até 2/3 de todos os casos de candidiose invasiva, mas com tendência ao aparecimento de cada vez mais espécies não-*albicans*.

Os fatores de risco que foram levados em consideração no estudo foram: cirurgia nos últimos 3 meses, uso de dispositivos invasivos, cateteres, antibioticoterapia por mais de 5 dias no último mês, imunossupressão, câncer, HIV, transplante de órgãos, consumo de drogas intravenosas, neutropenia, diabetes mellitus tipo 1 ou problemas da medula óssea (Leroy et al., 2009).

Um total de 101 UTI francesas participaram do estudo, onde 271 pacientes foram selecionados. Em média, o tempo de internamento hospitalar antes da entrada na UCI foi de 3 dias, sendo que em 84,9% dos casos o tipo de candidiose foi nosocomial (Leroy et al., 2009).

Dos 271 pacientes com candidíase invasiva, a distribuição por espécies foi:

- 174 pacientes com *C. albicans*
- 51 pacientes com *C. glabrata*
- 23 pacientes com *C. parapsilosis*
- 16 pacientes com *C. krusei*
- 15 pacientes com *C. tropicalis*
- 11 pacientes com *C. kefyr*

No estudo foi possível observar como *C. albicans* foi de fato a espécie mais predominante, sendo a responsável por cerca de 2/3 dos casos de candidiose invasiva, mas com tendência ao aparecimento de cada vez mais espécies de *Candida* não-*albicans* (Fig. 29) (Leroy et al., 2009).

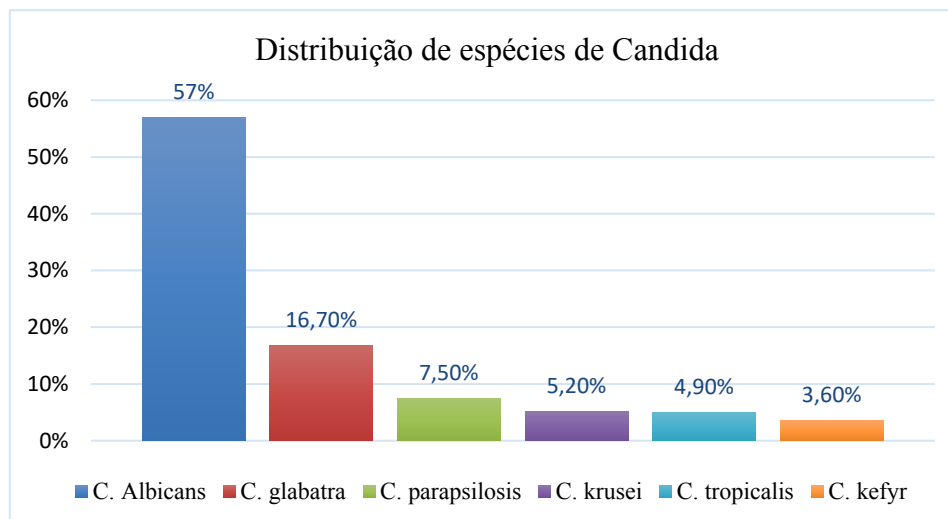


Figura 29: Distribuição de espécies de *Candida* nas UCIs francesas, adaptado de (Leroy et al., 2009).

Em relação à terapia antifúngica utilizada:

255 pacientes (94,1%) foram tratados em monoterapia (fig.30) , sendo o fluconazol o fármaco mais utilizado em 178 pacientes, seguido da caspofungina em 49 pacientes, voriconazol em 15 pacientes e finalmente o menos usado foi a anfotericina B em 10 pacientes.

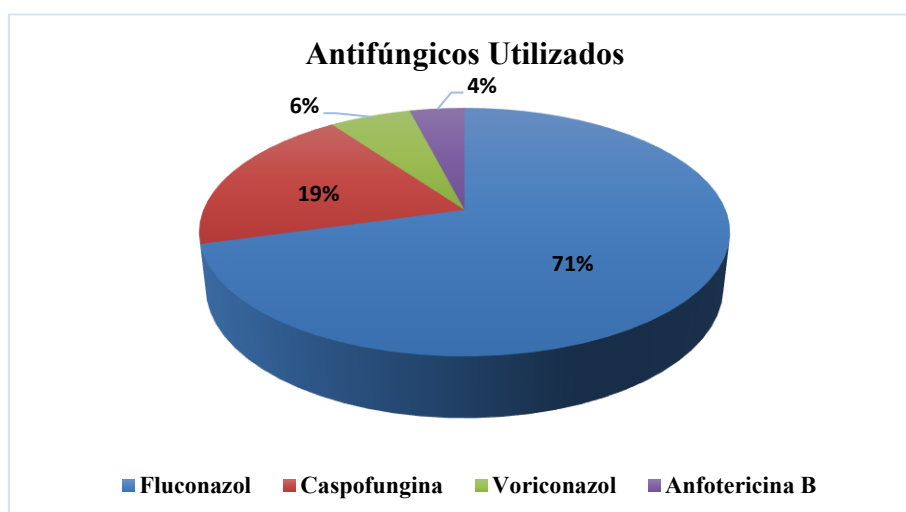


Figura 30: Antifúngicos Utilizados nas UCIs francesas, adaptado (Leroy et al., 2009).

Porém, em 86 dos pacientes (31,7%) o antifúngico escolhido teve que ser trocado principalmente pelo surgimento de resistência, na maioria dos casos a troca foi recorrer

a uma equinocandina, como a caspofungina (20 casos) ou um triazol de nova geração Voriconazol (9 casos) (Leroy et al., 2009).

O estudo de Leroy et al. pareceu apresentar dados muito semelhantes aos do estudo anterior, onde foi reafirmado que o fluconazol foi a terapia empírica mais utilizada, com cerca de 65% das prescrições, seguido da caspofungina com 18%. No entanto, revelou algo que já havia sido alertado anteriormente, principalmente comparando o uso abusivo de antibióticos em infecções bacterianas:

Cada vez existem mais resistência aos antifúngicos, principalmente devido às constantes mudanças na prática médica. Existem varios estudos sobre a epidemiologia da cândida e a sua suscetibilidade aos antifúngicos, porém não há muitas informações sobre esta epidemiologia nas UCIs, onde as condições dos pacientes não são as mesmas (Leroy et al., 2009). Por exemplo, neste estudo:

- 57 pacientes encontrava-se imunossuprimidos devido à corticoterapia.
- 23 pacientes encontravam-se sob quimioterapia.
- 11 pacientes receberam um transplante de órgão sólido.
- 7 pacientes receberam um transplante alogénico de medula óssea.
- 4 pacientes eram portadores do vírus HIV.
- 31 pacientes foram previamente expostos aos azóis (Fig. 31)

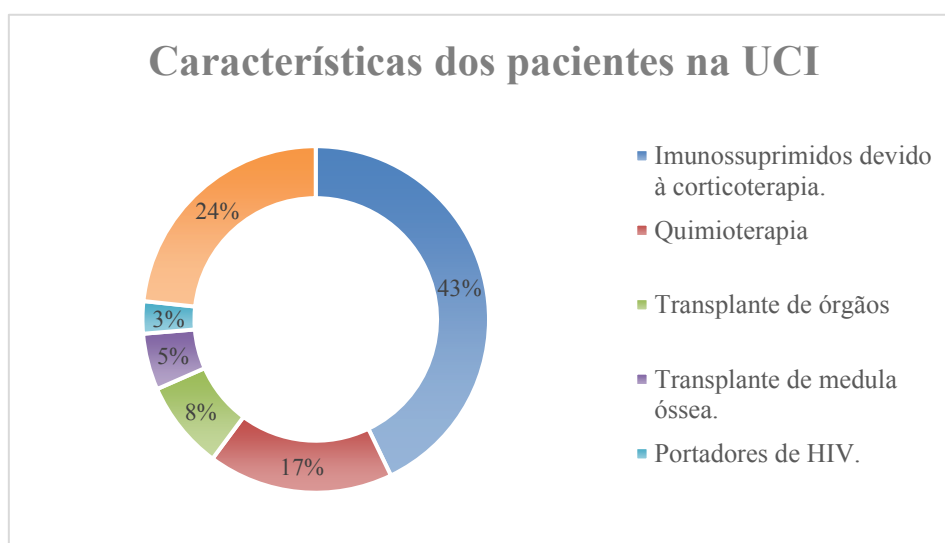


Figura 31: Características dos pacientes nas UCIs francesas, adaptado de (Leroy et al., 2009).

O que pode ser verificado é que embora o fluconazol continue sendo em grande parte a primeira linha para o tratamento da candidíase, novos triazóis como o voriconazol ou a não tão nova família de equinocandinas são cada vez mais usados e essenciais para resistência existente a outros antifúngicos.(G. Jiménez-Guerra, et al, 2018).

7.2 Aspergilose:

Até a década de 1990, o tratamento de escolha para a aspergilose invasiva foi o desoxicolato de anfotericina B. A frequência elevada de efeitos adversos, principalmente a insuficiência renal, fez com que aparecessem as formulações lipídicas de anfotericina. Ao mostrar que essas formulações lipídicas tiveram eficácia semelhante, com menores efeitos secundários, estas têm vindo a ser utilizadas no tratamento de primeira linha (Burghi et al., 2010).

A University of Alabama, usando dados do “Premier's Perspective™ Comparative Database”, um banco de dados que recolhe os diagnósticos e procedimentos usados em mais de 600 hospitais nos Estados Unidos, realizou um estudo com dados de 2005 a 2008 onde foram incluídos pacientes com aspergilose invasiva, internados em Unidades de Cuidados Intensivos que receberam terapia antifúngica por pelo menos 5 dias consecutivos de Unidades de Terapia Intensiva (Baddley et al., 2013).

O estudo, no entanto, queria excluir todos os grupos de risco, como paciente infetados pelo HIV, transplantados, queimados, neutropénicos ou com problemas hematológicos, para se concentrar na aspergilose emergente. O estudo também excluiu todos os casos de aspergilose não invasiva.

Nos 4 anos de duração do estudo, o total de pacientes internados na UCI foi de 2.470.118, dos quais 6.424 foram internados com algum tipo de aspergilose, excluindo-se todos os pacientes que não cumpriam os critérios citados, resultando numa amostra de 412 pacientes (6,4% do total de aspergilose) e prevalência total de 0,017%.

Em relação às comorbidades, e excluídos todos os grupos citados, 76% sofriam de problemas respiratórios, 41,3% de insuficiência renal, 36,9% de obstrução pulmonar crônica e 35,9% de septicemia. choque séptico. Dos 412 pacientes, 298 (72,3%) receberam ventilação assistida por pelo menos um dia (Baddley et al., 2013).

Já a média de dias de internamento foi de 26,9 dias de internação e destes 15,8 dias foram na UCI internação em unidade de terapia intensiva.

A mortalidade foi de 45,6%, sendo a mortalidade nos primeiros 30 dias de 33,1%, o custo médio de cada paciente na UCI foi de 76.235\$.

Ao contrário das diretrizes para candidemias em que o fluconazol é o fármaco de primeira linha em doentes não neutropénicos, para a aspergilose é recomendado o uso de voriconazol como primeira linha. Num estudo realizado nos Estados Unidos para avaliar a terapêutica e a farmacoeconomia dos antifúngicos para aspergilose, foi analisado que, de acordo com as diretrizes, 47% dos pacientes hospitalizados usavam voriconazol como primeira linha em monoterapia, e 71 % receberam voriconazol antes da alta hospitalar (Baddley et al., 2013).

Em segundo lugar, o estudo mostra que 18% dos pacientes usaram caspofungina. As diretrizes também dizem que o uso de antifúngicos combinados não é recomendado para aspergilose, porém neste estudo foi administrado a 14% dos pacientes.

Ainda no mesmo estudo da Universidade do Alabama, deve destacar-se que, em média, a terapia antifúngica teve início no nono dia de internação. A maioria dos pacientes (354) recebeu monoterapia.

- 292 pacientes receberam monoterapia com Voriconazol
- 161 pacientes receberam monoterapia com Caspofungina
- 53 pacientes receberam monoterapia com Amfotericina B
- 34 pacientes receberam monoterapia com Itraconazol
- 22 pacientes receberam monoterapia com Micafungina/Anidulafungina (Fig. 32)

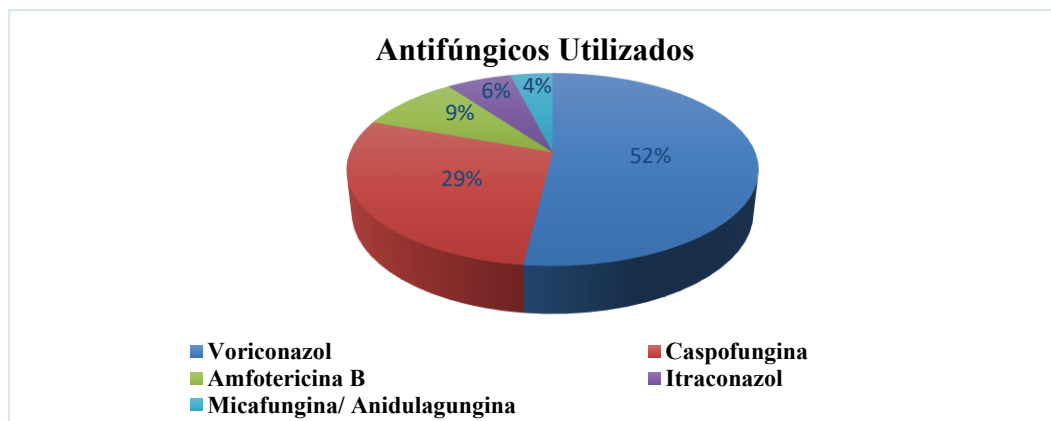


Figura 32: Antifúngicos utilizados nas UCI'S, adaptado de (Baddley et al., 2013).

Por outro lado, a terapia combinada com 2 ou mais antifúngicos foi usada em 58 dos 412 pacientes iniciais do estudo (14,1%), sendo a combinação mais amplamente usada Voriconazol + Caspofungina (Baddley et al., 2013).

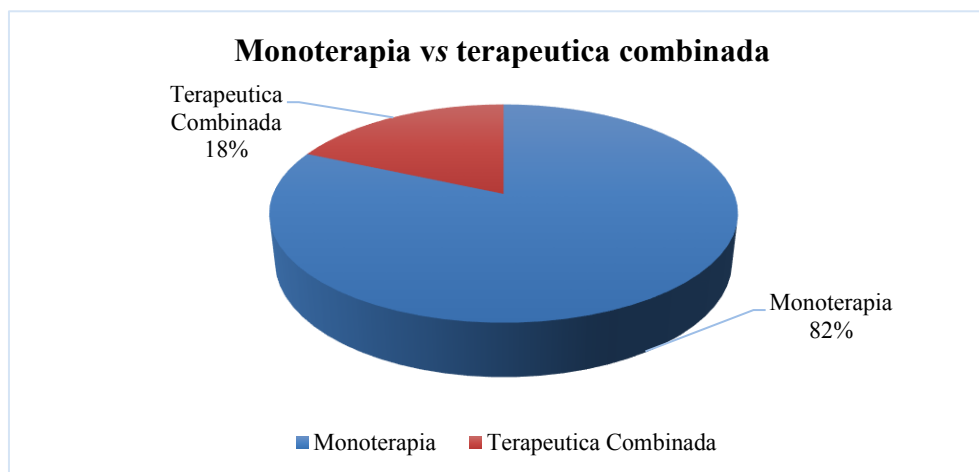


Figura 33: Monoterapia vs terapêutica combinada, adaptado de (Baddley et al., 2013).

O uso da combinação terapêutica não foi comum, além de não ser recomendado para aspergilose invasiva, foi de apenas o 18% (Fig. 33)

No total, 47% dos pacientes receberam Voriconazol como primeira linha, 71% o receberam em algum momento durante a hospitalização, seguido por Caspofungina com 18% de todos os pacientes (Baddley et al., 2013).

Uma coisa que deve ser destacada é que o Fluconazol (atualmente ainda utilizado como primeira linha para candidemias) não tem atividade contra o género *Aspergillus*, mas mesmo assim o estudo destacou que foi utilizado em 98 pacientes (27,7%), muito possivelmente como uma profilaxia inicial ou ter tentado tratar uma candidemia acabou numa aspergilose (Baddley et al., 2013).

Ressalta-se que ao verificar o tempo médio de permanência dos pacientes internados no hospital, constatou-se que aqueles que receberam fluconazol como primeira linha, em média, passaram mais 6 dias na UTI do que os pacientes cuja a primeira linha foi o Voriconazol.

Desde que a *American Society for Infectious Diseases* recomendou o uso do Voriconazol como primeira linha para aspergilose em 2008, seu uso tem sido amplamente aplicado em todo o mundo, até então a Anfotericina B, com bons resultados mas muito mais toxicidade,

era a favorita para o tratamento da aspergilose invasiva, hoje em dia os “triazóis de segunda geração”, especialmente o voriconazol, ocuparam seu lugar, possivelmente devido à maior afinidade que esses compostos possuem pelas enzimas da via do ergosterol do fungo, e pelo toxicidade que representa para as células hospedeiras. Porém, há uma forte tendência ao uso das equinocandinas, principalmente da caspofungina, com bons resultados. (Perez et al., 2003)

O diagnóstico e o tratamento da aspergilose invasiva pode constituir muitas vezes um grande desafio para o médico intensivista. É importante que o tratamento seja iniciado o mais rápido, uma vez que o atraso no seu início está associado a menor mortalidade. O voriconazol e isavuconazol são atualmente um dos tratamentos de escolha mas o voriconazol, pode no entanto, apresentar uma série de limitações para o seu uso no paciente crítico, como o número de interações elevado. Por outro lado essas desvantagens não são apresentadas no isavuconazol, o que faz deste antifúngico uma alternativa para o tratamento da AI (Saumell et al., 2015).

Para um diagnóstico precoce, a tomografia computadorizada é cada vez mais utilizada, graças a este método radiológico conseguiu-se um diagnóstico precoce deste tipo de infecção e, portanto, pode-se iniciar o tratamento precocemente e evitar a disseminação para os outros tecidos. Lesões nodulares devem fazer suspeitar da possibilidade de aspergilose, embora não sejam específicas para este microrganismo. O sinal do halo corresponde a uma lesão nodular (G. Burghi et al., 2010).

7.3 Mucormicose:

A partir de janeiro de 2018, autores de 33 países em todas as regiões das Nações Unidas analisaram as evidências publicadas sobre o manejo da mucormicose e forneceu recomendações de consenso abordando as diferenças entre as regiões do mundo como parte da iniciativa “One World One Guideline” da Confederação Europeia de Medicina Micologia (ECMM) (Cornely et al., 2019).

Pelo facto de ser uma doença que atinge muito os tecidos e que se pode disseminar rapidamente, a eliminação do tecido necrótico é de vital importância principalmente no início do tratamento, sendo necessário um desbridamento agressivo (Petrikos & Tsioutis, 2018).

A prevalência de mucormicose está apenas documentada para alguns países. Em San Francisco, Califórnia, a prevalência de hospitalizações relacionadas com a mucormicose foi estimada em 0,12 por 10.000 altas por uma análise retrospectiva de 560 hospitais com 104 milhões de pacientes nos Estados Unidos a partir de janeiro 2005 a junho de 2014 (H. Prakash et al., 2019).

O aumento na prevalência de mucormicose foi também documentado na Europa onde um estudo multicêntrico da Espanha relatou a prevalência de mucormicose em 0,43 casos por milhões de população / ano e 0,62 casos / 100.000 internações hospitalares ou na França, onde o aumento de casos de mucormicose foram notificados com base em estudo nacional que mostrou uma prevalência de 0,7 casos por milhão em 1997 aumentou para 1,2 por milhão em 2006 (H. Prakash et al., 2019).

Um estudo da universidade de Inonu, na Turquia, avaliou a resolução de pacientes submetidos à cirurgia para ablação de tecido necrótico com mucormicose rinocerebral. No estudo, foram avaliados 12 pacientes, 8 deles portadores de Diabetes Mellitus. Monitorização arterial invasiva foi realizada em 7 e canulação venosa central em 5 pacientes. Seis pacientes foram transferidos para a unidade de terapia intensiva e a mortalidade foi de 25% (Karaaslan, 2020).

No estudo supracitado, a duração do tratamento com agentes antifúngicos não foi determinada. Os antifúngicos como o posaconazol e isavuconazol, são preferidos porque podem ser administrados por vários meses, se necessário. A cirurgia, quando necessária e possível, deve ser muito agressiva. Não apenas os tecidos necróticos, mas também os infetados circundantes tecidos com aparência saudável devem ser removidos, conforme a velocidade de a extensão da infecção pelas hifas de Mucorales é enorme (Karaaslan, 2020).

A cirurgia é particularmente útil na infecção cerebral rino-órbito e na infecção dos tecidos moles. Em casos de lesão pulmonar localizada única, pode ser útil (Skiada et al., 2018).

Apesar de ser um método agressivo mas eficaz, na maioria dos casos a cirurgia costuma deixar uma deformação estética, que pode produzir desde ansiedade a problemas respiratórios, embora vários autores concordem que a remoção cirúrgica é a forma mais rápida de combater a mucormicose invasiva. Todavia é essencial que a infecção seja detectada precocemente para que o tecido necrótico não se espalhe.

Além disso, a mucormicose é caracterizada por extensa angioinvasão que leva à trombose dos vasos e necrose aos tecidos. A necrose dos tecidos afetados impede a penetração de células imunes e agentes antifúngicos para o foco de infecção. Certos Mucorales, como *R. oryzae*, têm suscetibilidade reduzida à defesa inata do hospedeiro em comparação com outros fungos, como *Aspergillus* ou *Candida*, tornando-os mais difíceis de tratar e, portanto, associados ao aumento da mortalidade (Skiada et al., 2018).

Em relação à terapia antifúngica, assim como nas demais infecções fúngicas invasivas, o início precoce é essencial, 6 dias após o diagnóstico, a mortalidade aumenta duas vezes (Karaaslan, 2020).

A anfotericina B intravenosa é usada na forma lipossomal para facilitar a absorção e reduzir os efeitos tóxicos em nível renal é o antifúngico de eleição. Ao contrário de outros fungos invasivos, o tempo necessário para o uso do medicamento não é totalmente combinado, apesar de ser mais frequente a cada dia, a mucormicose ainda permanece muito menos comum que suas companheiras, aspergilose ou candidiose. (Karaaslan, 2020).

As recomendações de 2016 da Conferência Europeia sobre Infecções em Leucemia (ECIL-6), bem como a Diretrizes da ESCMID / ECMM, defendem o uso de uma formulação lipídica de anfotericina B como terapia de primeira linha para mucormicose (Skiada et al, 2018).

Outro estudo retrospectivo realizado no Japão entre 2010-2019 com informações de mais de 300 hospitais japoneses analisou as informações recolhidas de pacientes hospitalizados por mucormicose, (o estudo esclarece que os antimucorales como o posaconazol e isavuconazol ainda não tinham sido aprovados quando o estudo começou) (Ueno et al., 2020).

No estudo, foram analisados 133 pacientes com infecção por *Mucorales*, dos quais 64,7% eram do sexo masculino e 27,8% tinham mais de 65 anos. A mortalidade foi de 55,6% e 38,4% do total de pacientes foram submetidos a cirurgia invasiva em algum momento.

Dos tipos de mucormicose, a mais comum foi a pulmonar, ocorrendo em 47,4% dos pacientes. O tempo médio de permanência na UCI foi de 9 dias. O tratamento antifúngico, neste caso, baseou-se apenas na administração de Anfotericina B ou Anfotericina B lipossomal (Ueno et al., 2020).

A administração de corticosteroides e de outros fármacos imunossupressores deve ser diminuída rapidamente e para a dose mais baixa possível. O diagnóstico precoce é crucial para iniciar imediatamente a terapêutica e as intervenções cirúrgicas necessárias para prevenir a progressão da invasão do tecido e as suas sequelas devastadoras, minimizando o efeito de que a cirurgia corretiva possa desfigurar o doente e melhorar o resultado e sobrevivência. O estudo mostrou que o atraso da terapia efetiva à base de anfotericina B em pacientes com malignidades hematológicas por tempo superior a 5 dias resultou num aumento de aproximadamente duas vezes na mortalidade em 12 semanas (82,9% em comparação com 48,6% para aqueles que iniciaram o tratamento imediatamente) (Skiada et al, 2018).

Se compararmos o estudo anterior com outro, desta vez realizado nos Estados Unidos os resultados são algo diferentes. O posaconazol e o isavuconazol já estavam aprovados, as informações foram recolhidas de 124 pacientes, sendo divididas em dois grupos, o primeiro para profilaxia (43 pacientes) e o segundo tratamento (81 pacientes). (Stull et al., 2019)

O tempo médio de internamento foi de 29 dias para o grupo profilaxia e de internamento na UTI de 14%, por outro lado o tempo médio de internação aumentou para 31 e a internação na UCI de 52% no grupo tratamento. No entanto, quando olhamos para o resultado final, 88% do grupo de profilaxia e 87% do grupo de tratamento sobreviveram (Stull et al., 2019).

Tabela 3. Terapêutica e tempo de internamento no grupo da profilaxia, adaptado de Stull et al., 2019

Grupo de Profilaxia		
Tratamento	Duração	Nº pacientes
Anfotericina B	6 dias	7 pacientes
Isavuconazol	13 dias	9 pacientes
Voriconazol	11 dias	11 pacientes
Posaconazol	20 dias	16 pacientes

Tabela 4. Terapêutica e tempo de internamento no grupo de tratamento, adaptado de Stull et al., 2019

Grupo de Tratamento		
Tratamento	Duração	Nº pacientes
Anfotericina B	19 dias	24 pacientes
Isavuconazol	14 dias	22 pacientes
Voriconazol	25 dias	20 pacientes
Posaconazol	18 dias	15 pacientes

No caso da mucormicose invasiva, ao contrário da candidíase e da aspergilose, a profilaxia é essencial e é algo com que diversos autores concordam. O tempo médio de internamento para monoterapia no grupo profilaxia foi de 25 dias, enquanto no grupo de tratamento foi de 28. Mas o mais importante é que se compararmos os valores percentuais de internamentos em UCI, somente no grupo profilaxia 14% acabaram hospitalizados, enquanto no grupo tratamento foi de 58%, o que pode ser resumido no fato de que a profilaxia pode ser fundamental para apesar de não reduzir muito o tempo de infecção da mucormicose, se evitar possíveis agravos da doença (Kung et al., 2014).

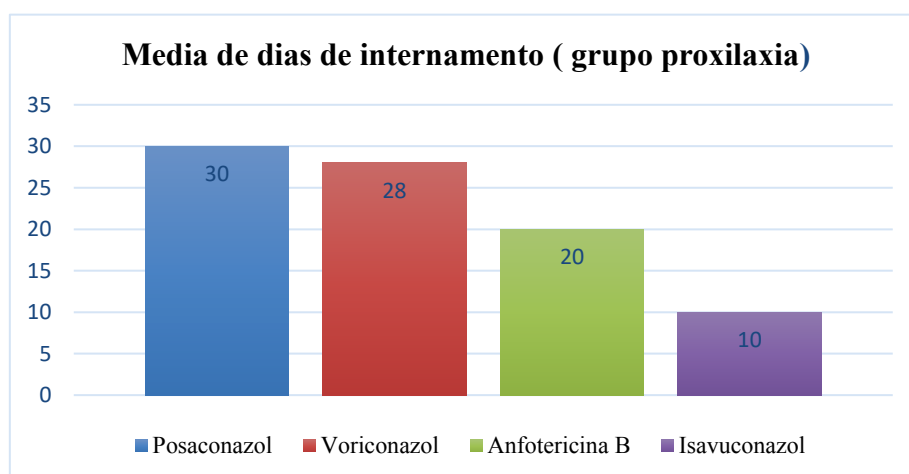


Figura 34: Média de dias de internamento no grupo de profilaxia, adaptado de Stull et al., 2019.

Em relação a qual tratamento foi mais eficaz, no grupo de profilaxia (em média) (Fig. 34):

- A hospitalização foi de 30 dias para os tratados com Posaconazol.
- A hospitalização foi de 28 dias para os tratados com Voriconazol.
- A hospitalização foi de 20 dias para aqueles tratados com Anfotericina B
- A hospitalização foi de 10 dias para aqueles tratados com isavuconazol.

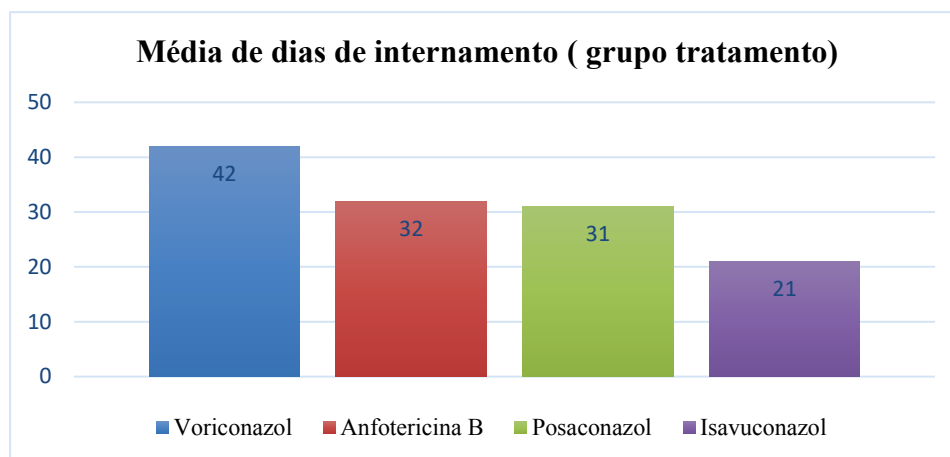


Figura 35: Média de dias de internamento no grupo de tratamento, adaptado de Stull et al., 2019.

Por outro lado, no grupo de tratamento (em média) (Fig.35):

- A hospitalização foi de 42 dias para os tratados com Voriconazol.
- A hospitalização foi de 32 dias para aqueles tratados com Anfotericina B
- A hospitalização foi de 31 dias para os tratados com Posaconazol.
- A hospitalização foi de 21 dias para aqueles tratados com isavuconazol.

Como podemos verificar, tanto nos grupos de profilaxia quanto de tratamento, o isavuconazol foi o antifúngico que apresentou os melhores resultados, reduzindo o tempo de internação para 21 dias (metade do Voriconazol, com média de internação de 42 dias). Mas também vale ressaltar a grande diferença no tempo de internação entre o grupo previamente tratado com profilaxia e o grupo que não fez a profilaxia, onde, por exemplo, o isavuconazol é reduzido de 21 dias de uso para 10 dias, o que para hospitais pode traduzir a um custo menor usando profilaxia para tratar mucormicose (Stull et al., 2019).

No estudo multicêntrico efetuado por Skiada et al, em 21 pacientes com mucormicose sob isavuconazol 200 mg uma vez por dia (após seis doses de 200 mg por 8h) como

tratamento primário e foram comparados com controlos de um registo de doenças fúngicas raras, que recebeu anfotericina B convencional ou lipídica como tratamento primário. Os resultados nos dois grupos foram semelhantes, e o isavuconazol foi, portanto, considerado uma alternativa à anfotericina B, como tratamento de primeira linha da mucormicose (Skiada et al, 2018).

8. Conclusão:

Um dos objetivos desta monografia foi verificar se realmente houve uma evolução significativa no uso de antifúngicos nas Unidades de Cuidados Intensivos. Não seria justo comparar fungos com bactérias e vírus, já que os três têm características muito diferentes, mas podemos afirmar que os fungos nas UCIs continuam a ser um grande problema em termos de custos hospitalares e de vidas humanas.

Cada vez surgem mais infecções fúngicas invasivas. Alguns autores defendem ser devido ao uso indiscriminado de medicamentos, principalmente corticosteróides e antibióticos, e outros pelo uso inadequado de antifúngicos existentes. Independentemente da causa, observa-se o surgimento de um outro novo problema, cada vez mais significativo: o aparecimento de resistência aos antifúngicos.

No caso dos compostos azólicos, resistências cruzadas com os novos “neoazóis”, têm começado a observar-se. Um claro exemplo é o da perda de eficácia do voriconazol, devido à resistência ao fluconazol. Aquilo em que todos os autores concordam é quanto à importância da detecção e tratamento precoces.

As UCIs são locais muito delicados, apesar de buscarem manter em todos os momentos as condições ideais para que essas doenças não apareçam, o estado de imunocomprometimento que o indivíduo hospitalizado possa ter, ou as patologias associadas que possam apresentar, irão facilitar o aparecimento desses patógenos.

Esses doentes apresentam, na maioria dos casos, patologias como leucemia, câncer, HIV, pacientes transplantados ou pacientes queimados, muitos dos quais sobrevivem à patologia ou ao estado de imunossupressão em hospitais. Nesse processo, a maioria dos fungos oportunistas pode aproveitar a situação e fazer com que uma pessoa que, por exemplo, acabou de sobreviver a um transplante de pulmão, não saia do hospital.

O surgimento das equinocandinas, supôs uma melhoria no tratamento das micoses fúngicas invasivas, mas, tem suposto uma mudança significativa em comparação com os antifúngicos existentes até então?

Após a revisão bibliográfica, a resposta seria não. Em termos de vidas humanas e custos hospitalares, não houve melhora significativa. Desde então, tivemos algumas novas adições de antifúngicos ao mercado, mas sempre das mesmas famílias, novos

azóis como o isavuconazol também levaram a uma melhoria, mas as taxas de mortalidade continuam extremamente altas.

Mais pesquisas e desenvolvimento de novos antifúngicos são essenciais, devido ao grande número de comorbidades associadas, como HIV, diabetes e mais recentemente COVID-19, que por sua vez estão aumentando em todo o mundo e com elas infecções fúngicas invasivas, que até hoje continuam a constituem a 4ª causa de infecção em UTI, representando aproximadamente 10-30% de todas as infecções.

9. Bibliografía:

- A. Espinel-Ingroff, a M. Alvarez-Fernandez, b E. Cantón, c P. L. Carver, d S. C.-A. Chen, e G. Eschenauer, d, f D. L. Getsinger, g G. M. Gonzalez, h N. P. Govender, i A. Grancini, j K. E. Hanson, k S. E. Kidd, l K. Klinker, m C. J. Kubin, n J. V. Kus, ° S., S., G. Quindós, t M. Rodriguez-Iglesias, u F. Sánchez-Reus, v S. Shoham, w N. L. Wengenack, X., & N. Borrell Solé, y J. Echeverria, z J. Esperalba, aa E. Gómez-G. de la Pedrosa, bb I. García García, cc M. J. Linares, dd F. Marco, ee P. Merino, ff J. Pemán, gg L. Pérez del Molino, hh E. Roselló Mayans, ii C. Rubio Calvo, jj M. Ruiz Pérez de Pipaon, kk, f J. T. (2015). Multicenter Study of Epidemiological Cutoff Values and Detection of Resistance in *Candida* spp . to Anidulafungin , Caspofungin , and. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 59(11), 6725–6732. <https://doi.org/10.1128/AAC.01250-15>.Address
- A Skiada, C Lass-Floerl, N Klimko, A Ibrahim, E Roilides, G Petrikos, Challenges in the diagnosis and treatment of mucormycosis, *Medical Mycology*, Volume 56, Issue suppl_1, April 2018, Pages S93–S101, <https://doi.org/10.1093/mmy/myx101>
- Allevato, M. A. J., Negroni, R., & Galimberti, R. (2007). Antifúngicos Ayer, hoy y mañana. *Actualizaciones Terapeuticas Dermatologicas*, 30(1), 8–19.
- Articles, R. (2006). *Antifungal prophylaxis with azoles in high-risk, surgical intensive care unit patients: A meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials**. 34(4). <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000208357.05675.C3>
- Baddley, J. W., Stephens, J. M., Ji, X., Gao, X., Schlamm, H. T., & Tarallo, M. (2013). *Aspergillosis in Intensive Care Unit (ICU) patients: epidemiology and economic outcomes. BMC infectious diseases*, 13, 29. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-29>
- Botero, Martha C, Puentes-Herrera, Marcela, & Cortés, Jorge A. (2014). *Formas lipídicas de anfotericina. Revista chilena de infectología*, 31(5), 518-527. <https://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182014000500002>
- Cândido, E. de S., Affonseca, F., Cardoso, M. H., & Franco, O. L. (2020). *Echinocandins as biotechnological tools for treating candida auris infections. Journal of Fungi (Basel, Switzerland)*, 6(3). <https://doi.org/10.3390/jof6030185>
- Carvalho, H., Hirsch, R., Corti, M., & Carrera, M. (s/f). *Mucormycosis, COVID-19 and Diabetes Mellitus. Scivisionpub.com. Recuperado el 11 de octubre de 2021, de https://scivisionpub.com/pdfs/mucormycosis-covid19-and-diabetes-mellitus-1750.pdf*
- Cornely, O. A., Alastruey-Izquierdo, A., Arenz, D., Chen, S. C. A., Dannaoui, E., Hochhegger, B., Hoenigl, M., Jensen, H. E., Lagrou, K., Lewis, R. E., Mellinshoff, S. C., Mer, M., Pana, Z. D., Seidel, D., Sheppard, D. C., Wahba, R., Akova, M., Alanio, A., Al-Hatmi, A. M. S., ... *Mucormycosis ECMM MSG Global Guideline Writing Group. (2019). 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*, 19(12), e405–e421.
- CORTES, J. A., & RUSSI, J. A. (2011). *Equinocandinas*. *Revista Chilena de Infectología*, 28(6), 529–536. www.sochinf.cl
- Dagenais, T. R. T., & Keller, N. P. (2009). *Pathogenesis of Aspergillus fumigatus in invasive aspergillosis*. *Clinical Microbiology Reviews*, 22(3), 447–465. <https://doi.org/10.1128/CMR.00055-08>
- De, C. (2014). *Guidelines for diagnosis, treatment and prevention of infections in cancer patients 2013*. *Revista Argentina de Microbiología*, 46(Suppl 1), 7–144. [https://doi.org/10.1016/s0325-7541\(14\)70067-7](https://doi.org/10.1016/s0325-7541(14)70067-7)
- Elguera-Falcón, F., & Cumpa-Quiróz, R. (2020). *Mucormicosis en pacientes diabéticos post infección por COVID-19*. *Revista De La Sociedad Peruana De Medicina Interna*, 33(4), 176-182. <https://doi.org/10.36393/spmi.v33i4.568>
- El-Houssaini, H. H., Elnabawy, O. M., Nasser, H. A., & Elkhatib, W. F. (2019). *Correlation between antifungal resistance and virulence factors in Candida albicans recovered from vaginal specimens*. *Microbial pathogenesis*, 128, 13-19.
- G. Burghi, V. Lemiale, H. Bagnulo, E. Bodega, E. Azoulay. (2010) *Aspergilosis pulmonar invasiva en el paciente hematooncológico en las unidades de cuidados intensivos*. *Revisión de la literatura médica, Medicina Intensiva, Volume 34, Issue 7, 2010, Pages 459-466, ISSN 0210-5691*, <https://doi.org/10.1016/j.medin.2009.11.010>.
- Grau-Cerrato, S., & Ferrández-Quirante, O. (2009). *Farmacoeconomía del tratamiento de las candidiasis invasoras*. *Revista Iberoamericana de Micología*, 26(1), 90–93. [https://doi.org/10.1016/S1130-1406\(09\)70016-6](https://doi.org/10.1016/S1130-1406(09)70016-6)
- Gustavo, J., & Teórico, M. (2003). *Mecanismo de acción y Aplicaciones*. 63, 7–17.
- Hernández., F., Tovar, J., Sánchez, E., Tovar, C., & Martínez, M. (2018). *Memorias del simposio: avances en el diagnóstico de la candidosis y otras micosis invasivas*. *Dermatol Rev Mex*, 62(4), 347–366. <https://www.medigraphic.com/pdfs/derrevmex/rmd-2018/rmd184k.pdf>
- Hernández, L., Victoria, A., Sánchez, L., & Elizabeth, C. (2016). *Salus*.
- J Peter Donnelly, Sharon C Chen, Carol A Kauffman, William J Steinbach, John W Baddley, Paul E Verweij, Cornelius J Clancy, John R Wingard, Shawn R Lockhart, Andreas H Groll, Tania C Sorrell, Matteo Bassetti, Hamdi Akan, Barbara D Alexander, David Andes, Elie Azoulay, Ralf Bialek, Robert W Bradsher, Jr, Stephane Bretagne, Thierry Calandra, Angela M Caliendo, Elio Castagnola, Mario Cruciani, Manuel Cuenca-Estrella, Catherine F Decker, Sujal R Desai, Brian Fisher, Thomas Harrison, Claus Peter Heussel, Henrik E Jensen, Christopher C Kibbler, Dimitrios P Kontoyiannis, Bart-Jan Kullberg, Katrien Lagrou, Frédéric Lamoth, Thomas Lehrnbecher, Jurgen Loeffler, Olivier Lortholary, Johan Maertens, Oscar Marchetti, Kieren A Marr, Henry Masur, Jacques F Meis, C Orla Morrissey, Marcio Nucci, Luis Ostrosky-Zeichner, Livio Pagano, Thomas F Patterson, John R Perfect, Zdenek Racil, Emmanuel Roilides, Marcus Ruhnke, Cornelia Schaefer Prokop, Shmuel Shoham, Monica A Slavin, David A Stevens, George R Thompson, III, Jose A Vazquez, Claudio Viscoli, Thomas J Walsh, Adilia Warris, L Joseph Wheat, P Lewis White, Theoklis E

- Zaoutis, Peter G Pappas, *Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium, Clinical Infectious Diseases, Volume 71, Issue 6, 15 September 2020, Pages 1367–1376, <https://doi.org/10.1093/cid/ciz1008>*
- Jesús, I. V., Javier, F., & Martínez, L. (2017). *Prevalencia de candidemias en las Unidades de Cuidados Intensivos*. 3, 91–102. <https://doi.org/10.30552/ejhr.v3i2.59>
- Jiménez-Guerra, G., Casanovas Moreno-Torres, I., Gutiérrez-Soto, M., Vazquez-Alonso, F., Sorlózano-Puerto, A., Navarro-Marí, J. M., & Gutiérrez-Fernández, J. (2018). *Candiduria en pacientes hospitalizados: etiología, sensibilidad a los fármacos antifúngicos y factores de riesgo [Inpatient candiduria: etiology, susceptibility to antifungal drugs and risk factors]*. *Revista española de quimioterapia: publicación oficial de la Sociedad Española de Quimioterapia*, 31(4), 323–328.
- Karaaslan, E. (2020). *Anesthetic Management of Rhinorbitocerebral Mucormycosis ; Focus on Challenges ScienceDirect Anesthetic management of rhinorbitocerebral mucormycosis ; Focus on challenges. Journal de Mycologie Medicale*, 29(3), 219–222. <https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2019.07.001>
- Karavalakis G, Yannaki E, Papadopoulou A. *Reinforcing the Immunocompromised Host Defense against Fungi: Progress beyond the Current State of the Art. Journal of Fungi*. 2021; 7(6):451. <https://doi.org/10.3390/jof7060451>
- Kung, H. C., Johnson, M. D., Drew, R. H., Saha-Chaudhuri, P., & Perfect, J. R. (2014). *Clinical effectiveness of posaconazole versus fluconazole as antifungal prophylaxis in hematology-oncology patients: a retrospective cohort study. Cancer Medicine*, 3(3), 667–673. <https://doi.org/10.1002/cam4.225>
- Las, E. D. E., & Fúngicas, E. (2016). *Epidemiología de las enfermedades fúngicas invasoras*. August.
- Leroy O, Gangneux JP, Montravers P, Mira JP, Gouin F, Sollet JP, Carlet J, Reynes J, Rosenheim M, Regnier B, Lortholary O; AmarCand Study Group. *Epidemiology, management, and risk factors for death of invasive Candida infections in critical care: a multicenter, prospective, observational study in France (2005-2006)*. *Crit Care Med*. 2009 May;37(5):1612-8. doi: 10.1097/CCM.0b013e31819efac0. PMID: 19325476.
- Marín Martínez, E. M., Aller García, A. I., & Martín-Mazuelos, E. (2016). *Epidemiología, factores de riesgo y sensibilidad in vitro en candidemias por especies diferentes de Candida albicans*. *Revista Iberoamericana de Micología*, 33(4), 248–252. <https://doi.org/10.1016/j.riam.2016.04.003>
- Minhota, G. (2016). *Instituto Superior De Ciências Da Saúde Egas Moniz Mestrado Integrado Em Medicina Dentária. Manifestações Orais Do Vírus Da Hepatite B e o Cuidado Dos Medicos Dentistas*, 30–45.
- Menéndez, O. R. (2019). *Estudio de la resistencia a los antifúngicos en hongos patógenos humanos*. Universidad Complutense de Madrid.
- Mónica M. Toro-Lezcano, Francisco Molina Saldarriaga, Andrés Felipe Soto, Lucy

- Díaz Granados Cuenca, Alexander Guerra Villafañe, (2015) *Aspergilosis invasiva en unidad de cuidado intensivo*, *Infectio*, Volume 19, Issue 1, 2015, Pages 35-39, ISSN 0123-9392, <https://doi.org/10.1016/j.infect.2014.05.006>.
- Moreno, X. (2014) *Epideiología de las enfermedades fúngicas invasoras*. *Acta Científica de la Sociedad Venezolana de Bioanalistas Especialistas*. 2014; Vol 17(2): 75-80.
- Nazir, M. S., Wahjoedi, B. A., Yussof, A. W., Abdullah, M. A., Singh, A., da Cunha, S., Rangaiah, G. P., Stephen, J. L., Periyasamy, B., Rummel, P., Grotjohn, T. A., Hove, G., Rego, A. S. C., Valim, I. C., Vieira, A. A. S., Vilani, C., Santos, B. F., Hermiati, E., Mangunwidjaja, D., ... Access, O. (2018). No Title 膠原病・血管炎にともなう皮膚潰瘍診療ガイドライン. *Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 192(4), 121–130. http://ec.europa.eu/energy/res/legislation/doc/biofuels/2006_05_05_consultation_en.pdf <http://dx.doi.org/10.1016/j.saa.2017.10.076> <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2018.07.087> <https://doi.org/10.1016/j.fuel.2017.11.042> <https://doi.org/10.1016/j.>
- Nocua-Báez, Laura Cristina, Uribe-Jerez, Paula, Tarazona-Guaranga, Leonardo, Robles, Ricardo, & Cortés, Jorge A.. (2020). *Azoles de antes y ahora: una revisión*. *Revista chilena de infectología*, 37(3), 219-230. <https://dx.doi.org/10.4067/s0716-10182020000300219>
- 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.
- Panackal, A. A., & Diseases, I. (2016). *Nihms-780326.Pdf*. 2(2).
- Pappas, P. G., Alexander, B. D., Andes, D. R., Hadley, S., Kauffman, C. A., Freifeld, A., Anaissie, E. J., Brumble, L. M., Herwaldt, L., Lto, J., Kontoyiannis, D. P., Marshall Lyon, G., Marr, K. A., Morrison, V. A., Park, B. J., Patterson, T. F., Perl, T. M., Oster, R. A., Schuster, M. G., ... Chiller, T. M. (2010). *Invasive fungal infections among organ transplant recipients: results of the transplant-associated infection surveillance network (Transnet)*. *Clinical Infectious Diseases*, 50(8), 1101–1111. <https://doi.org/10.1086/651262>
- Pappas, P. G., Kauffman, C. A., Andes, D. R., Clancy, C. J., Marr, K. A., Ostrosky-Zeichner, L., Reboli, A. C., Schuster, M. G., Vazquez, J. A., Walsh, T. J., Zaoutis, T. E., & Sobel, J. D. (2015). *Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America*. *Clinical Infectious Diseases*, 62(4), e1–e50. <https://doi.org/10.1093/cid/civ933>
- Rocha, P., Félix, N., Salva, I., Ferreira, R., Gouveia, C., & Santos, M. (2018). *O desafio da utilização de antifúngicos em Cuidados Intensivos Pediátricos*. *Anuariohde.com*.
- Pauw, B. De, Thomas J. Walsha, Donnellya, J. P., Stevens, D. a., Edwards, J. E., Calandra, T., Pappas, P. G., Maertens, J., Lortholary, O., Kauffman, C. a., Denning, D. W., Patterson, T. F., Maschmeyer, G., Bille, J., Dismukes, W. E., Herbrecht, R., Hope, W. W., Kibbler, C. C., Kullberg, B. J., ... Bennett, J. E. (2008). *Revised Definitions of Invasive Fungal Disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive*. *Clin. Infect. Dis*, 46(12), 1813–

1821. <https://doi.org/10.1086/588660>. Revised
- Perez, J., Guna, R., Orta, N. & Gimeno, C. (2003). Nuevos Azoles : Voriconazol. *Control Calidad SEIMC*, 1–10.
- Perez, G.
- Petrikkos, G., & Tsioutis, C. (2018). Recent Advances in the Pathogenesis of Mucormycoses. *Clinical Therapeutics*, 40(6), 894–902. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2018.03.009>
- Rabagliati, R. (2018). Actualización en el diagnóstico y manejo de aspergilosis invasora en pacientes adultos. *Revista Chilena de Infectología*, 35(5), 531–544. <https://doi.org/10.4067/s0716-10182018000500531>
- Saumell, C., Fernández, A., Fusé, L., Rodríguez, M., Sagüés, M., & Iglesias, L. (2015). *Revista Iberoamericana de Micología. Rev Iberoam Micol*, 32(4), 210–216.
- Science, M., & Timberlake, K. (2020). Antifungal stewardship: A budding branch of antimicrobial stewardship. *Pediatric Blood and Cancer*, 67(4). <https://doi.org/10.1002/pbc.28145>
- Stull, K., Esterberg, E., Ajmera, M., Candrilli, S., Kitt, T. M., Spalding, J. R., & Patel, V. P. (2019). Use of Antifungals and Outcomes Among Inpatients at Risk of Invasive Aspergillosis or Mucormycosis in the USA: A Retrospective Cohort Study. *Infectious Diseases and Therapy*, 8(4), 641–655. <https://doi.org/10.1007/s40121-019-00267-4>
- Swoboda, S. M., Merz, W. G., & Lipsett, P. A. (2003). *Surgical Intensive Care Unit*. 4(4), 345–354.
- Thompson, G. R., III, Soriano, A., Skoutelis, A., Vazquez, J. A., Honore, P. M., Horcajada, J. P., Spapen, H., Bassetti, M., Ostrosky-Zeichner, L., Das, A. F., Viani, 10 Rolando M., & Sandison, 11 Taylor. (s/f). *Rezafungin versus caspofungin in a phase 2, randomized, double-blind study for the treatment of candidemia and invasive candidiasis: The STRIVE trial*. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1380#supplementary-data>
- Ueno, R., Nishimura, S., Fujimoto, G., & Ainiwaer, D. (2020). The disease burden of mucormycosis in Japan: results from a systematic literature review and retrospective database study. *Current Medical Research and Opinion*, 0(0), 1–8. <https://doi.org/10.1080/03007995.2020.1846510>
- Valdés, B. S. G. (2005). Estructura y actividad de los antifúngicos. *Revista Cubana de Farmacia*, 39(2), 1–15.
- Valencia, B. (2018). *Trabajo Fin de Grado : MECANISMOS DE RESISTENCIA*.
- VALLE, JOSÉ MANUEL, GONZÁLEZ-BARCALA, FRANCISCO JAVIER, ÁLVAREZ-DOBAÑO, JOSÉ MANUEL, & VALDÉS C, LUIS. (2010). La aspergilosis pulmonar invasiva en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Revista médica de Chile*, 138(5), 612-620. <https://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872010000500013>
- Vásquez-Zamora, K. G., Villalobos-Barboza, K., Vergara Espinoza, M. A., Ventura-Flores, R., & Silva-Díaz, H. (2020). Frecuencia y susceptibilidad antifúngica de

Candida spp. (no C. albicans) aislada de pacientes de unidades de cuidados críticos de un hospital de tercer nivel del norte del Perú. Horizonte Médico (Lima), 20(4), e1230. <https://doi.org/10.24265/horizmed.2020.v20n4.07>

Vena, A. (2019). Impacto en las infecciones fúngicas invasivas de un hospital general de un programa de intervención diagnóstica, terapéutica y preventiva.

Villalva Álava, V. V., Mecías Tenorio, G. E., Moya Villota, S. R., & Vaca Morla, F. A. (2020). Infecciones micóticas en UCI. RECIAMUC, 4(3), 99-108. [https://doi.org/10.26820/reciamuc/4.\(3\).julio.2020.99-108](https://doi.org/10.26820/reciamuc/4.(3).julio.2020.99-108)

W. Jeong., C. Keighley., R. Wolfe., W.L. Lee., M.A. Slavin., D.C.M. Kong., S.C.-A. Chen. (2018) The epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis: a systematic review and meta-analysis of case reports <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.07.011>