

BMJ Best Practice

Mucormicose

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	5
Classificação	5
Prevenção	7
Prevenção primária	7
Prevenção secundária	7
Diagnóstico	8
Caso clínico	8
Abordagem passo a passo do diagnóstico	8
Fatores de risco	11
Anamnese e exame físico	13
Exames diagnóstico	15
Diagnóstico diferencial	17
Tratamento	19
Abordagem passo a passo do tratamento	19
Visão geral do tratamento	21
Opções de tratamento	22
Novidades	27
Acompanhamento	28
Recomendações	28
Complicações	28
Prognóstico	29
Nível de evidência	31
Referências	32
Imagens	36
Aviso legal	39

Resumo

- ◇ Doença predominantemente de pacientes imunocomprometidos. Sua incidência vem aumentando ao longo dos últimos 20 anos.
- ◇ Geralmente, são descritos cinco tipos: rino-órbito-cerebral (mais comum), pulmonar, cutânea, disseminada e gastrointestinal (rara).
- ◇ A histopatologia do tecido afetado é essencial na obtenção de um diagnóstico definitivo.
- ◇ Mucormicose rinocerebral geralmente ocorre em pacientes com diabetes, e se manifesta com cefaleia, alterações visuais, sinusite e, mais tarde, proptose.
- ◇ A mucormicose pulmonar geralmente se apresenta como tosse em pacientes com malignidade subjacente ou transplante (de medula óssea ou órgão sólido). Diagnóstico tardio pode resultar em disseminação, causando alta mortalidade.
- ◇ Um alto nível de suspeita e instituição precoce de terapia medicamentosa combinada com anfotericina B, tratamento cirúrgico e restauração imune é essencial para desfechos satisfatórios.

Definição

Mucormicose é um grupo de infecções fúngicas causadas por fungos na classe previamente conhecida como Zigomicetos, que agora foi renomeada para Glomeromicetos. As manifestações mais comuns são infecções rino-órbito-cerebrais seguidas de infecções pulmonares, cutâneas, disseminadas e gastrointestinais.[1]

Epidemiologia

A incidência de mucormicose é significativamente inferior que a de infecções invasivas por *Candida* ou *Aspergillus*, ou seja, cerca de 10 a 15 vezes menor.[1]

Um surto nosocomial de mucormicose gástrica em um hospital da Espanha com pacientes criticamente doentes foi associado ao uso de abaixadores de língua de madeira. Os depressores foram contaminados por *Rhizopus microsporus* var. *rhizopodiformis*. O surto causou uma mortalidade de 40%.[4]

A incidência estimada nos EUA é de cerca de 1.7 caso por milhão por ano, ou 500 casos por ano.[1] [5]

A doença é mais comum na população imunossuprimida, mas foram descritos casos em hospedeiros imunocompetentes com organismos da ordem Entomophthorales.[1] Os hospedeiros mais vulneráveis são os que têm cetoacidose diabética (CAD), neoplasias hematológicas, transplantes de órgão sólido ou medula óssea, história do uso de corticosteroides e doença do enxerto contra o hospedeiro.[1] A prematuridade é o principal fator subjacente para que neonatos adquiram a doença. A doença gastrointestinal e cutânea é mais comum em neonatos que em crianças mais velhas e adultos. Neonatos também apresentam risco elevado de doença disseminada. A mortalidade geral é de 64% em neonatos comparada com 56% em crianças com mais de um mês e menos de 18 anos de idade. Infecção disseminada e idade inferior a 12 meses são fatores de risco independentes para mortalidade elevada.[6]

Em adultos, a doença rino-órbito-cerebral é a apresentação mais comum (44% a 49%), seguida por doença cutânea (10% a 16%), pulmonar (10% a 11%), disseminada (6% a 11.6%) e gastrointestinal (2% a 11%).[7] A doença rino-órbito-cerebral é mais comum em pacientes diabéticos, enquanto a manifestação pulmonar é mais típica em pacientes com neoplasias hematológicas ou transplantes. A incidência por 1000 pacientes em um estudo ao longo de um período de 10 anos em pacientes transplantados, foi de 0.4 a 0.5 em transplantes renais, 8 em transplantes de coração, 4 a 6 em transplantes de fígado e 13.7 a 14 em transplantes de pulmão.[8]

Em Missouri, nos EUA, foi identificado um agrupamento de casos de mucormicose cutânea em pacientes que foram feridos durante um tornado em 2011.[9] Foi identificado um total de 13 pacientes, todos infectados com isolados de *Apophysomyces trapeziformis*.

Etiologia

Mucormicose é um grupo de infecções fúngicas causadas por fungos na classe previamente conhecida como Zigomicetos, que agora foi renomeada para Glomeromicetos.

Os agentes da mucormicose são abundantes no solo e podem ser encontrados em matéria orgânica em decomposição como pão, feno e vegetação. Substratos de carboidratos promovem crescimento rápido de hifas e esporangiósporos assexuados, ajudando a disseminação eficiente no meio ambiente. A maneira

mais comum de adquirir a infecção é através de inalação, embora a infecção também possa ser adquirida por inoculação cutânea e subcutânea.

As principais características dos agentes da mucormicose são hifas largas.[1]

- Na cultura: hifas não septadas e esporângios contendo esporangiósporos suportados por esporangióforos.
- No tecido: hifas asseptadas a minimamente septadas ramificadas a 90°.

Fisiopatologia

A inalação de esporos é o modo mais comum de entrada. Depois, os esporos germinam, produzindo hifas, que invadem os vasos sanguíneos, causando trombose e subsequente necrose no tecido. A invasão dos vasos também promove a disseminação de fungos a outros órgãos. Fagócitos mononucleares e polimorfonucleares normais são essenciais para destruir Mucorales através da geração de metabólitos oxidativos e defensinas de peptídeos catiônicos.[5] Os macrófagos inibem a germinação de esporos e os neutrófilos danificam as hifas.

Vários fatores aumentam o risco de adquirir mucormicose ao reduzir a quantidade de neutrófilos, como ocorre na neutropenia induzida por quimioterapia, ou ao alterar a qualidade dos neutrófilos, como ocorre com o uso de corticosteroides e na acidose.[1]

Hipoglicemia e acidose interferem na capacidade oxidativa e não oxidativa dos fagócitos de avançar sobre e destruir os organismos. A função dos macrófagos de prevenir a germinação de esporos in vitro e in vivo é afetada por corticosteroides em modelos animais. Os mecanismos exatos das ações acima são desconhecidos.[8] Quando aplicável, a reversão da acidose em associação com reconhecimento precoce, com tratamento apropriado, resulta em desfechos melhores.

Evidências experimentais sugerem o papel do ferro na patogênese da mucormicose. A deferoxamina, um quelante de ferro, um sideróforo, forma um complexo com o ferro, que estimula o crescimento de *Rhizopus* in vitro e patogenicidade in vivo.[10]

Esporos pré-germinados de *R. oryzae* podem aderir à matriz subendotelial. Esses esporos podem causar danos após fagocitose por células endoteliais. Não é necessária viabilidade dos esporos para que ocorram danos celulares, implicando que agentes antifúngicos de ação fungicida não afetam a evolução clínica na doença estabelecida.[8]

Classificação

Classificação taxonômica de agentes clinicamente significativos de mucormicose[1]

Classe: Glomeromicetos. Ordem: Mucorales

Causa a maioria dos casos humanos de Glomeromicetos. Os organismos neste grupo (*Rhizopus*, *Mucor* e *Lichtheimia* [anteriormente *Absidia*]) podem causar infecções fatais no hospedeiro imunocomprometido.

- Família: Mucoraceae

- Gênero: Lichtheimia (anteriormente Absidia). Espécie: L corymbifera, L ornata combinatio nova, L ramosa, L hyalospora e L sphaerocystis species nova[2]
- Gênero: Mucor. Espécie: M circinelloides, M ramosissimus, M racemosus, M hiemalis, M rouxianus
- Gênero: Rhizomucor. Espécie: R pusillus
- Gênero: Rhizopus. Espécie: R oryzae (R arrizus), R microsporus var rhizopodiformis
- Família: Cunninghamellaceae
 - Gênero: Cunninghamella. Espécie: C bertholletiae

Classe: Glomeromicetos. Ordem: Entomophthorales

Os organismos neste grupo geralmente causam infecções indolentes de pele, tecido subcutâneo, nasais e de seios nasais em pessoas imunocompetentes em regiões tropicais e subtropicais.

- Família: Ancylistaceae
 - Gênero: Conidiobolus. Espécie: C coronatus, C incongruus
- Família: Basidiobolaceae
 - Gênero: Basidiobolus. Espécie: B ranarum

Prevenção primária

Algumas estratégias preventivas, como uso criterioso de imunossupressores como corticosteroides e controle adequado do diabetes, podem ajudar na diminuição do risco de infecção com agentes da mucormicose. O uso de salas equipadas com filtração de ar particulado de alta eficiência (HEPA) e o uso de máscaras por pacientes com imunossupressão grave também pode ser útil.^[1]

Prevenção secundária

O posaconazol pode ser considerado como prevenção secundária em pacientes que continuem imunossuprimidos após completar a terapia para mucormicose.^[31]

Caso clínico

Caso clínico #1

Um homem de 35 anos com história de diabetes do tipo 1, abuso de substâncias e não observância à insulino terapia apresenta queixa de 2 a 3 dias de dor na parte esquerda do rosto e no olho, visão turva, proptose e descoloração purpúrea da área periorbital.

Caso clínico #2

Uma mulher de 25 anos com diagnóstico recente de leucemia mieloide aguda é submetida a quimioterapia de indução resultando em neutropenia prolongada. Sua evolução é complicada com febre neutropênica, para a qual ela é tratada com vancomicina e cefepima por 7 dias sem identificação da fonte definitiva. A febre remite em 48 horas, e os antibióticos são interrompidos. Agora, ela apresenta tosse seca, hemoptise ocasional e episódios febris. A tomografia computadorizada (TC) torácica revela infiltrados pulmonares nodulares, que não respondem à terapia empírica com voriconazol.

Outras apresentações

A mucormicose pode se apresentar como uma doença cutânea primária envolvendo cicatrizes cirúrgicas, locais de inserção de cateter ou lesões por queimadura em pacientes imunossuprimidos. Uma manifestação típica é necrose da pele comprometida, do tecido subcutâneo e, em alguns casos, da fáscia, músculo e osso. Fasciite necrosante pode complicar a doença. O comprometimento cutâneo, como parte da doença disseminada, é raro e caracterizado por lesões nodulares múltiplas, que progridem rapidamente, com o desenvolvimento de um centro equimótico. O comprometimento gastrointestinal é raro mas fatal, geralmente apresentando sinais e sintomas de peritonite decorrente de perfuração intestinal.[3]

Abordagem passo a passo do diagnóstico

Infecções com agentes da mucormicose são rapidamente fatais em seres humanos. Diagnóstico precoce e terapia imediata são essenciais para desfechos favoráveis. A essência do diagnóstico precoce é alto índice de suspeita baseado na presença de imunossupressão subjacente; reconhecimento dos sinais e sintomas presentes; suporte com estudos de imagem, histopatologia e culturas do tecido comprometido.

Quadro clínico

Sintomas e sinais típicos de mucormicose em um paciente suscetível devem ser buscados ativamente. Fatores de risco incluem diabetes malcontrolado com ou sem cetoacidose, transplante de medula óssea ou órgão sólido, doença do enxerto contra o hospedeiro, malignidade hematológica, corticoterapia, sobrecarga férrica, terapia quelante de ferro com deferoxamina, desnutrição, prematuridade em neonatos, queimaduras, inoculação traumática e uso de substâncias ilícitas.

A doença rino-órbito-cerebral em geral se manifesta com dor facial, sinusite, dor nos olhos, visão turva e proptose. Celulite periorbital também é comum.[8] Quaisquer desses achados clínicos em um paciente com diabetes requer investigação imediata para mucormicose. Comprometimento dos nervos cranianos

resultando em paralisia de nervo craniano é um sinal ominoso e indica invasão do sistema nervoso central (SNC). Oftalmoplegia geralmente resulta da disseminação de infecção não tratada dos tratos sinusais etmoides. Comprometimento do olho contralateral significa trombose do corpo cavernoso. Trombose da artéria carótida interna pode causar deficits neurológicos e estado mental alterado. Escara necrótica na pele, palato ou cornetos nasais é comum nos estágios avançados da infecção. Essa aparência se deve à trombose do vaso pelos fungos invasores e subsequente infarto do tecido.

Geralmente, uma tosse seca (com ou sem dispneia), febre e dor torácica são sintomas comuns em mucormicose pulmonar. Em pacientes com neoplasias hematológicas, os sintomas respiratórios iniciais muitas vezes são atribuídos à aspergilose invasiva e, em geral, são tratados com voriconazol ou equinocandinas, medicamentos não ativos contra mucormicose. No entanto, a persistência ou agravamento dos sintomas deve levantar suspeita de mucormicose. Outra característica clínica que pode ajudar a diferenciar mucormicose pulmonar de aspergilose é a incidência mais alta de associação com sinusite na mucormicose.[15] A hemoptise pode ser maciça e fatal. A morte geralmente resulta de disseminação, e não de insuficiência respiratória, em casos não tratados, exceto em hemoptise. A mortalidade geral é alta, de 50% a 70%, e é superior a 95% na doença disseminada.[8]

A mucormicose cutânea geralmente é uma doença localmente invasiva, com nódulos se estendendo aos tecidos moles, fáscias, músculos e até ossos. Essa extensão profunda para os tecidos moles e além ocorre em cerca de 44% dos pacientes com doença cutânea.[16] Geralmente se apresenta em pacientes imunocompetentes como resultado de inoculação traumática, curativos ou queimaduras. Nódulos cutâneos são mais comuns quando a pele está comprometida como parte da doença disseminada. A mortalidade pode ser acima de 80% em doenças localmente muito invasivas em um hospedeiro imunocomprometido sem cirurgia extensiva.[1] [8] Foram descritos dois tipos de doença cutânea: central e periférica (envolvendo somente as extremidades). A doença cutânea central tem uma mortalidade de 32% em comparação com 15.5% na doença periférica. Essa diferença pode ser decorrente de menor imunossupressão e melhor capacidade de controlar cirurgicamente a doença no caso de doença periférica.[17]

Mucormicose gastrointestinal é uma condição rara, exceto em pessoas extremamente desnutridas e neonatos prematuros. Foi identificado um surto de mucormicose gastrointestinal por contaminação de abaixadores de língua de madeira utilizados para misturar alimentos nasogástricos.[8] Ela se manifesta com sintomas inespecíficos de dor e distensão abdominal e sangramento gastrointestinal. Também podem ocorrer úlceras gastrointestinais e perfuração subsequente do intestino, resultando em peritonite.[1] [8] A mucormicose gastrointestinal é rapidamente fatal e, na maioria dos casos, é diagnosticada post mortem.

A rápida deterioração clínica é uma causa de alarme. Mesmo na presença de um diagnóstico presuntivo de mucormicose e terapia adequada, deve ser feita uma avaliação clínica contínua para avaliar quaisquer sinais de disseminação de doença localizada.[1] Doença disseminada é o comprometimento de 2 ou mais sistemas de órgãos não contíguos e/ou hemoculturas positivas. A doença disseminada pode se manifestar como lesões cutâneas nodulares ou abscessos cerebrais metastáticos.

Laboratório

Exames de sangue de rotina raramente diagnosticam mucormicose, mas podem ajudar a elucidar o fator de risco subjacente. Pacientes diabéticos devem ter sua bioquímica sérica, gasometria arterial e corpos cetônicos séricos e urinários analisados para detectar a presença de acidose metabólica. Pacientes com

maligñidades subjacentes ou suspeita de imunossupressão requerem hemograma completo em busca de neutropenia.

Exames por imagem

Na presença de sinais e sintomas compatíveis em um hospedeiro suscetível adequado, exames de imagem podem ser de grande valor na avaliação da extensão da doença e na determinação da acessibilidade da lesão para uma biópsia guiada por imagens ou biópsia cirúrgica aberta, e resposta à terapia. A escolha do exame de imagem depende do local comprometido. Imagens podem ajudar a determinar a extensão da mucormicose em um caso suspeito, mas não podem diagnosticar definitivamente a doença.

Pacientes com diabetes e sinusite devem realizar uma tomografia computadorizada (TC) dos seios nasais e do cérebro. TC é menos sensível que ressonância nuclear magnética (RNM) na detecção de invasão dos tecidos moles, mas está mais prontamente disponível e é boa para avaliar erosões ósseas. No entanto, a ausência de erosões ósseas no início da evolução da doença não descarta mucormicose.

Pacientes com imunossupressão e sintomas respiratórios devem fazer uma TC do tórax para avaliar uma possível mucormicose pulmonar. A TC é muito superior às radiografias simples para detectar a presença e extensão da doença. São achados típicos:

- Condensação lobar e cavitação, que representa pneumonia com infarto de grande extensão e hemorragia
- Lesões nodulares com um sinal de halo, que representam pneumonia redonda
- Infartos com hemorragia ao redor e sinal de ar crescente, que podem estar associados a risco elevado de hemoptise maciça.

Em pacientes com mucormicose cutânea, a RNM é superior à TC na determinação da extensão da infecção.[\[1\]](#) [\[8\]](#) [\[18\]](#)

Pacientes com dor abdominal e fatores de risco para mucormicose devem fazer uma TC. Caso haja evidências de colite na TC ou sangramento gastrointestinal ativo, indica-se uma endoscopia com biópsia.

Microbiologia

A cultura de amostras clínicas é mais específica que imagens, e ajuda a identificar completamente a espécie. Os resultados podem ser afetados por inúmeros fatores:

- Agentes da mucormicose em determinadas amostras, como escarro, podem ser contaminantes laboratoriais, mas nunca devem ser ignorados em um paciente imunocomprometido.
- O isolamento desses fungos do sangue, líquido cefalorraquidiano, swabs de ferida e lavagem broncoalveolar (LBA) nem sempre é bem-sucedida, mesmo na presença de doença invasiva.[\[17\]](#)
- O melhor rendimento é obtido a partir de corte de tecido em pequenos pedaços. A maceração da amostra durante determinados procedimentos diminui o rendimento.

Culturas positivas são úteis e diagnósticas no contexto clínico apropriado. Culturas negativas não excluem infecção.[\[1\]](#) [\[3\]](#)

Histopatologia

O diagnóstico mais definitivo é realizado por meio da observação de hifas amplas com aspecto de faixas, não septadas ou minimamente septadas (10-20 micrômetros), ramificadas em ângulos retos e invadindo os vasos sanguíneos em amostras de tecido.

[Fig-1]

[Fig-2]

Todos os pacientes devem ter um procedimento adequado para adquirir um diagnóstico histológico. No entanto, a biópsia pode não ser possível em pacientes com doença hematológica subjacente devido à trombocitopenia.[1] Nestes pacientes, uma combinação de alta suspeita clínica com uma cultura positiva, quando obtida, deve ser informação suficiente para tratar a micose.

Amostras podem ser obtidas por meio de:

- Procedimentos minimamente invasivos
 - Biópsia guiada por imagem
 - Endoscopia com biópsia dos tratos sinusais ou do trato gastrointestinal
 - LBA
 - Biópsia transbrônquica
 - Biópsia de pele.
- Procedimentos mais invasivos
 - Biópsia pulmonar a céu aberto.

Outros métodos independentes de cultura

As ferramentas diagnósticas diferentes de cultura e histopatologia estão melhorando.

Técnicas moleculares que usam reação em cadeia da polimerase com foco no gene 18S rRNA fúngico para identificar *Cunninghamella bertholletiae* foram usadas em certos casos para diagnóstico bem-sucedido.[19] [20] A reação em cadeia da polimerase com sequenciamento realizado em blocos de parafina com tecido fixados em formalina pode confirmar o diagnóstico tecidual de mucormicose e identificar a espécie do organismo, o que pode ser benéfico em casos de culturas negativas, fazendo da terapia-alvo uma opção.[21] O ensaio da reação em cadeia da polimerase múltipla em tempo real pode detectar *Rhizopus oryzae*, *Rhizopus microsporus* e espécies de *Mucor* simultaneamente na cultura e nas amostras clínicas.[22] Galactomanano e (1-3)-beta-D-glicano sérico não são úteis no diagnóstico de mucormicose.

Fatores de risco

Fortes

diabetes ± cetoacidose diabética (CAD)

- Aumento da incidência de mucormicose, especialmente doença rino-órbito-cerebral. O mecanismo de ação não é totalmente claro. O soro humano normal inibe o crescimento de *Rhizopus*, mas o soro de

um paciente diabético em cetoacidose ou soro que se tornou acidótico pela adição de ácido clorídrico não; em vez disso, o ambiente acidótico aumenta o crescimento deste fungo.[3] Uma explicação pode ser a liberação de ferro pelas proteínas de ligação do sistema de transferrina instável na presença de acidose. Esses níveis elevados de ferro aumentam o crescimento do fungo.[3] [8] Além disso, condições ácidas comprometem a capacidade fagocítica e quimiotática dos neutrófilos.[3] A ausência de cetoacidose em um paciente diabético com sinusite não exclui mucormicose. Ao menos 50% dos pacientes diabéticos com mucormicose rino-órbito-cerebral não são cetoacidóticos.

neutropenia

- Neutrófilos adequados e funcionais são essenciais na destruição de Mucorales através de mecanismos oxidativos e não oxidativos. Por isso, pacientes com neutropenia apresentam um risco elevado de evoluir para mucormicose. O risco aumenta com o aumento da duração da neutropenia. A recuperação da contagem leucocitária com fator estimulador de colônias de granulócitos pode ajudar a melhorar os desfechos, mas o papel desses fatores de crescimento hematopoéticos na modificação da evolução clínica da mucormicose é pouco estudado.[11]

sobrecarga de ferro

- Estados de sobrecarga férrica e terapia com deferoxamina, mas não quelantes férricos de hidroxipiridinona, são fortes fatores de risco para o desenvolvimento de mucormicose. O ferro promove o crescimento do Rhizopus. A terapia com deferoxamina aumenta a disponibilidade de ferro ao formar um complexo com ferro.
- Pacientes em diálise tratados com deferoxamina têm risco mais elevado que pacientes com função renal normal. Isso pode ser explicado pela meia vida prolongada da deferoxamina em pacientes com insuficiência renal.[10]

corticosteroides

- A corticoterapia apresenta efeitos pleiotrópicos sobre os macrófagos e neutrófilos, que prejudicam sua função fagocítica e aumentam a suscetibilidade dos pacientes tratados com corticosteroides à mucormicose. Corticosteroides interferem na capacidade das hifas de Rhizopus oryzae induzirem a produção de produtos fagocíticos tóxicos e atividade de metabólitos oxidativos.[12] No entanto, o mecanismo de ação permanece desconhecido.

transplantes hematopoéticos e de órgão sólido, doença do enxerto contra o hospedeiro

- Quimioterapia de indução e corticosteroides causam comprometimento funcional e quantitativo de fagócitos, aumentando, assim, a suscetibilidade à mucormicose.

decomposição cutânea e de tecidos moles

- O comprometimento da pele e/ou da barreira de tecidos moles como em inserção de cateter, incisões cirúrgicas e queimaduras é um portal de entrada para Mucorales, resultando em doença local invasiva, sobretudo em hospedeiro imunossuprimido. Inoculação traumática de esporos após acidentes com veículo automotor também pode causar a doença em pacientes imunocompetentes.[13] O uso de substâncias ilícitas também aumenta o risco de inoculação de esporos.

desnutrição

- Forte associação com desenvolvimento de mucormicose gastrointestinal. O mecanismo exato é desconhecido.[1]

prematuridade

- Forte associação com desenvolvimento de mucormicose gastrointestinal. O mecanismo exato é desconhecido.[1]

Fracos

cirrose hepática

- Relatos de casos mostraram que a mucormicose está associada com uma alta mortalidade em pacientes com cirrose hepática, apesar do tratamento agressivo da infecção.[14]

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

presença de fatores de risco (comum)

- Incluindo diabetes malcontrolado com ou sem cetoacidose, transplante de medula óssea ou órgão sólido, doença do enxerto contra o hospedeiro, malignidade hematológica, corticoterapia, sobrecarga férrica, terapia quelante de ferro com deferroxamina, desnutrição, prematuridade em neonatos, queimaduras, inoculação traumática e inoculação por uso de drogas intravenosas.[3]

dor facial e no seio nasal (comum)

- Apresentação comum na doença rino-órbito-cerebral. Geralmente, é uma manifestação da sinusite em associação com dor facial, dormência facial e, ocasionalmente, secreção nasal com sangue.[8]

dor nos olhos, visão turva (comum)

- Apresentação comum na doença rino-órbito-cerebral. Resulta do comprometimento do nervo óptico ou da artéria óptica.

proptose (comum)

- Comum na doença rino-órbito-cerebral. Acompanhada por quemose acentuada e oftalmoplegia. Associada à infiltração fúngica da órbita.[8]

paralisia de nervo craniano (comum)

- Comum na doença rino-órbito-cerebral. O comprometimento de nervos cranianos é um sinal ominoso e indica invasão do sistema nervoso central (SNC). Oftalmoplegia geralmente resulta da disseminação de infecção não tratada dos tratos sinusais etmoides. Comprometimento do olho contralateral significa trombose do corpo cavernoso.

tosse seca, com ou sem dispneia (comum)

- Geralmente, uma tosse seca (com ou sem dispneia), febre e dor torácica após transplante de células-tronco são sintomas comuns na mucormicose pulmonar.
- No entanto, a causa mais comum, sobretudo em um paciente hematológico, é aspergilose. Contudo, suspeite de mucormicose como causa da tosse caso não haja melhora, haja agravamento dos sintomas ou da aparência nos exames de imagem, e o paciente estiver sendo submetido a uma terapia adequada para aspergilose, com um medicamento não ativo contra os agentes da mucormicose.

nódulos cutâneos (comum)

- Manifestação comum de mucormicose cutânea e disseminada.
- Em geral, o comprometimento da pele na forma cutânea é uma doença localmente invasiva, que se espalha para tecidos moles, fáscias, músculos e até ossos, exigindo desbridamento extensivo para desfechos favoráveis. Essa profunda extensão ocorre em cerca de 44% dos pacientes com doença cutânea.[16] Geralmente se apresenta em pacientes imunocompetentes como resultado de inoculação traumática, curativos ou queimaduras.
- Nódulos são mais comuns quando a pele está comprometida como parte da doença disseminada. A mortalidade pode ser >80% em doenças localmente muito invasivas em um hospedeiro imunocomprometido sem cirurgia extensiva.[1] [8]

Outros fatores de diagnóstico

febre (comum)

- Comum na doença pulmonar, gastrointestinal e disseminada. A febre está ausente em cerca de metade dos casos de mucormicose rino-órbito-cerebral.[8]

celulite periorbital (comum)

- Comum na doença rino-órbito-cerebral.[8]
[Fig-3]

deficits neurológicos motores/sensoriais focais e estado mental alterado (comum)

- Trombose da artéria carótida interna pode causar deficits neurológicos e estado mental alterado.

escara necrótica (comum)

- Sua presença na pele, palato ou cornetos nasais é comum nos estágios avançados da infecção. Deve-se à trombose do vaso pelos fungos invasores e o subsequente infarto do tecido. Ausência na doença precoce não descarta mucormicose.

hemoptise (incomum)

- Pode ser maciça e fatal. A morte geralmente resulta de disseminação, e não de insuficiência respiratória, em casos não tratados, exceto em hemoptise. A mortalidade geral é alta, de 50% a 70%, e é de >95% na doença disseminada.[8]

dor e distensão abdominal (incomum)

- Inespecíficas à mucormicose gastrointestinal, que é rara, exceto em pessoas extremamente desnutridas e neonatos prematuros.

sangramento gastrointestinal (incomum)

- Mucormicose pode causar ulceração e sangramento.
- Enterocolite necrosante ocorre em neonatos prematuros.

peritonite (incomum)

- Podem ocorrer úlceras gastrointestinais e subsequente perfuração do intestino, resultando em peritonite.[1] [8]

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
Hemograma completo <ul style="list-style-type: none"> O teste avalia a presença de imunossupressão subjacente. A duração da neutropenia está correlacionada ao aumento do risco. Linfopenia pode não ser um fator de risco tão importante quanto neutropenia.[23] 	neutropenia, linfopenia
perfil metabólico básico <ul style="list-style-type: none"> Realizado em pacientes com diabetes para avaliação de acidose metabólica. Ajuda a avaliar a gravidade da cetoacidose diabética (CAD). 	em pacientes com diabetes, pode apresentar acidose com anion gap aumentado e hiperglicemia
gasometria arterial <ul style="list-style-type: none"> Avalia a gravidade da acidose em CAD. No entanto, a doença pode ocorrer na ausência de acidose.[24] 	pH baixo em CAD
urinálise <ul style="list-style-type: none"> Uma tira reagente positiva confirma a presença de corpos cetônicos na urina. Entretanto, ela não diagnostica CAD. 	positiva para corpos cetônicos em CAD
nível sérico de corpos cetônicos <ul style="list-style-type: none"> Realizado se o resultado for positivo para corpos cetônicos urinários. 	positivo para CAD
tomografia computadorizada (TC) dos seios nasais e do cérebro <ul style="list-style-type: none"> Espessamento mucosal difuso sem níveis hidroaéreos é um sinal precoce na mucormicose. Destruição óssea geralmente é um achado tardio.[25] TC dos seios nasais é menos sensível que ressonância nuclear magnética (RNM) para demonstrar a invasão dos tecidos moles. TC do cérebro pode não conseguir diferenciar abscessos e infartos precoces.[25] 	espessamento mucosal, erosões ósseas, trombose do seio venoso, abscessos, infartos
TC do tórax com contraste <ul style="list-style-type: none"> TC do tórax com contraste intravenoso é um teste sensível para detectar anormalidades na mucormicose pulmonar. Em um estudo, observou-se condensação em 50% dos pacientes, cavitação em 40% e sinal de ar crescente em 12%.[18] Radiografias torácicas não revelaram nenhuma patologia em 53% dos pacientes, todos com anormalidades na TC do tórax.[18] O sinal de ar crescente é mais comumente observado em aspergilose durante a recuperação de neutropenia. 	condensação lobar ou multilobar, doença cavitária, sinal de halo, sinal de ar crescente
endoscopia nasal <ul style="list-style-type: none"> Essencial para estabelecer o diagnóstico com biópsia quando houver suspeita de doença rino-órbito-cerebral, pois os achados radiológicos são positivos somente após invasão.[8] 	mucosa necrótica
endoscopia gastrointestinal <ul style="list-style-type: none"> Mucormicose gastrointestinal frequentemente não é diagnosticada ante morte por ser rara. Em um relato de caso, a endoscopia digestiva alta revelou uma úlcera do tipo placa com tecido necrótico.[28] 	úlceras mucosais, mucosa necrótica

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
ressonância nuclear magnética (RNM) dos seios nasais e do cérebro <ul style="list-style-type: none"> RNM delinea a invasão dos tecidos moles em tecidos orbitais e trombose do corpo cavernoso. Fornece melhor diferenciação entre abscessos e infartos, e informações sobre o comprometimento da fossa posterior. 	comprometimento dos tecidos moles dos tecidos orbitais, trombose do seio venoso, abscessos, infartos
broncoscopia com lavagem broncoalveolar (LBA) e biópsia transbrônquica <ul style="list-style-type: none"> A literatura sobre a utilidade da LBA no diagnóstico da mucormicose pulmonar é escassa. A doença foi diagnosticada em 5 de 5 pacientes, 2 deles por citologia isolada do fluido da LBA e 3 por biópsia transbrônquica.[26] O diagnóstico por cultura fúngica em LBA ou amostras transbrônquicas foi insatisfatório (20%).[26] A coloração com branco de calcoflúor em amostras de biópsia de lesões suspeitas pode ser útil para diferenciar mucormicose de aspergilose.[27] Como a sensibilidade da cultura é limitada, deve-se obter uma amostra para biópsia. 	demonstração de hifas amplas asseptadas ramificadas a 90°
histopatologia da biópsia <ul style="list-style-type: none"> Amostras para biópsia obtidas em endoscopia, aspiração com agulha fina (AAF) guiada por TC, biópsia transbrônquica e métodos de cirurgia aberta (pele, pulmão) diagnosticam a doença. Fungos são melhor observados através do uso de colorações especiais, como ácido periódico de Schiff ou metenamina de prata de Gomori.[1] [Fig-1] [Fig-2] Angioinvasão com demonstração de hifas amplas não septadas é diagnóstica. 	hifas amplas com aspecto de faixas, não septadas ou minimamente septadas (10-20 micrômetros), ramificadas a 90°
microbiologia da biópsia <ul style="list-style-type: none"> A microbiologia das amostras, sobretudo de procedimentos cirúrgicos, ajuda a identificar a espécie do fungo.[21] 	positiva para crescimento do fungo

Novos exames

Exame	Resultado
reação em cadeia da polimerase <ul style="list-style-type: none"> A PCR com foco no gene 18S RNAr fúngico tem sido usada em certos casos para identificar a infecção com <i>Cunninghamella bertholletiae</i> nas amostras de sangue.[19] [20] A reação em cadeia da polimerase com sequenciamento realizado em blocos de parafina com tecido fixados em formalina pode confirmar o diagnóstico tecidual de mucormicose e identificar a espécie do organismo, o que pode ser benéfico em casos de culturas negativas, fazendo da terapia-alvo uma opção.[21] O ensaio da reação em cadeia da polimerase múltipla em tempo real pode detectar <i>Rhizopus oryzae</i>, <i>Rhizopus microsporus</i> e espécies de <i>Mucor</i> simultaneamente na cultura e nas amostras clínicas.[22] 	positiva para o fungo específico

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Aspergilose	<ul style="list-style-type: none"> Nenhum sinal ou sintoma diferenciador, sobretudo na doença pulmonar, exceto a presença de sinusite associada, torna a aspergilose menos provável. 	<ul style="list-style-type: none"> A histopatologia na aspergilose demonstra hifas septadas estreitas (2.5-4.5 micrômetros), ramificando em um ângulo agudo de 45°. O ensaio de galactomanano sérico positivo pode favorecer o diagnóstico de aspergilose.
Sinusite bacteriana	<ul style="list-style-type: none"> Clinicamente indistinguível da mucormicose nos estágios iniciais, mas geralmente responde à terapia antibacteriana e não apresenta escara necrótica. 	<ul style="list-style-type: none"> A punção do seio nasal com cultura pode ser indicada quando antibióticos padrões falharem; no entanto, isso é considerado controverso.
Celulite periorbital bacteriana	<ul style="list-style-type: none"> Não há nenhum sinal ou sintoma diferenciador nos estágios iniciais, mas geralmente não apresenta fatores de risco, apresenta história de trauma, e responde à terapia com antibacterianos. 	<ul style="list-style-type: none"> Culturas de swab de sangue/olho: positivas para cultura bacteriana.
Linfomas sinusais	<ul style="list-style-type: none"> Linfomas de célula B ou células T podem ter presença de linfadenopatia em outro local do corpo. 	<ul style="list-style-type: none"> A histopatologia da biópsia é crucial e demonstra células atípicas consistentes com linfoma.
Granulomatose com poliangiíte (de Wegener)	<ul style="list-style-type: none"> Pode apresentar insuficiência renal e manifestações sistêmicas de vasculite, além de sintomas sinusais semelhantes à mucormicose. 	<ul style="list-style-type: none"> Exame de sangue: anticorpos anticitoplasma de neutrófilo positivos (ANCA) podem ajudar a diagnosticar granulomatose com poliangiíte (de Wegener), mas um teste ANCA negativo não a exclui. Além disso, a granulomatose com poliangiíte (de Wegener) e a mucormicose podem coexistir, sobretudo em um paciente tratado com imunossupressores para a granulomatose com poliangiíte (de Wegener).
Abscesso cerebral bacteriano	<ul style="list-style-type: none"> Nenhum sinal ou sintoma de diferenciação. 	<ul style="list-style-type: none"> A aspiração e cultura do líquido do abscesso é positiva para a bactéria.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Ectima gangrenoso	<ul style="list-style-type: none"> Lesões com aparência necrótica na pele, às vezes com eritema ao redor, que ocorrem tipicamente na presença de sepsse pseudomonal. Populações de hospedeiros semelhantes são vulneráveis. 	<ul style="list-style-type: none"> A cultura das lesões é positiva para a bactéria.
Fusariose	<ul style="list-style-type: none"> Pacientes com fusariose apresentam uma alta incidência de lesões cutâneas como manifestação de doença disseminada em >50% a 60%, em oposição a <5% a 10% em mucormicose.[29] As lesões são clinicamente indistinguíveis de mucormicose. 	<ul style="list-style-type: none"> Alta incidência de hemoculturas positivas (>50% dos pacientes) em oposição à raridade de hemoculturas positivas em mucormicose (<5%).[29]

Abordagem passo a passo do tratamento

Em todos os pacientes suscetíveis com suspeita de mucormicose, o início imediato da terapia antifúngica adequada e o desbridamento cirúrgico são essenciais para um desfecho satisfatório nessa doença rapidamente fatal. Nas circunstâncias adequadas, a função imune deve ser reconstituída, se possível, para garantir um desfecho favorável. Isso pode exigir recuperação de neutropenia, diminuição gradativa dos corticosteroides ou reversão da acidose. Os dados disponíveis sugerem que atrasar o início do tratamento em 6 dias ou mais após o diagnóstico resulta no dobro de mortalidade 12 semanas após o diagnóstico.[30]

Tratamento geral para todos os pacientes

Anfotericina B é recomendada como tratamento de primeira linha.[1] A anfotericina B pertence à classe de antifúngicos polienos, e é a terapia mais efetiva contra os agentes da mucormicose. Formulações de desoxicolato (AMB), lipossomais (LAMB) e lipídicas (Abelcet-ABLC) são usadas. Formulações lipossomais e lipídicas minimizam a disfunção renal e as reações à infusão. Relatou-se que o tratamento com LAMB resulta em uma melhor taxa de sobrevida em pacientes com câncer, comparado à AMB (67% versus 39%). LAMB também parece ser mais efetivo na doença rinocerebral. LAMB é mais efetivo que ABLC no tratamento da doença do sistema nervoso central (SNC), fazendo dele o agente de primeira linha na mucormicose do SNC, com ABLC sendo o agente de segunda linha.[31] Pérolas de anfotericina também foram utilizadas com sucesso em um relato de caso de osteomielite por rhizopus.[32] A duração da terapia depende da resposta clínica.

Posaconazol, da classe de antifúngicos azólicos, foi utilizado como terapia de resgate em casos de falha ou de incapacidade de tolerar a anfotericina B. Foi relatada infecção súbita com *Rhizopus oryzae* em pacientes submetidos à profilaxia com posaconazol.[33] Posaconazol requer cerca de 1 semana para atingir o estado estável de concentração sérica e, por isso, não deve ser a terapia inicial para um paciente com mucormicose. A terapia combinada com anfotericina B mostrou ter um efeito sinérgico contra os agentes da mucormicose in vitro. Uma possível explicação para o efeito sinérgico é a elevada capacidade do posaconazol de entrar no fungo quando a anfotericina B, um polieno, desestabiliza a parede da célula fúngica ligando-se a ela.[34] No entanto, são necessários mais estudos in vivo e em humanos para definir melhor o papel exato da terapia combinada. Foi reportada uma diminuição da concentração inibitória mínima (CIM) com a adição de caspofungina.[33]

Pode-se considerar o monitoramento terapêutico dos níveis sanguíneos de posaconazol se:

- Não houver resposta clínica
- Em pacientes pediátricos
- Se houver mucosite, má absorção ou incapacidade de tolerar refeições com alto teor de gordura
- Com um organismo resistente
- Houver infecção em locais de difícil alcance da medicação
- Houver medicação concomitante com inibidores da bomba de prótons, antiepilépticos, bloqueadores de H₂ ou agentes de motilidade gástrica.

Os níveis de vale podem ser medidos após 4 a 7 dias do início da terapia com a meta de atingir 0.5 a 1.5 micrograma/mL. Em um estudo de pacientes com doença do enxerto contra o hospedeiro após transplante de células-tronco hematopoéticas, os pacientes que desenvolveram infecções fúngicas invasivas (IFIs) apresentaram níveis medianos e picos de nível de posaconazol de 0.611 micrograma/mL e 0.635 micrograma/mL, respectivamente, enquanto pacientes sem IFIs apresentaram níveis medianos e picos de nível de 0.922 micrograma/mL e 1.36 micrograma/mL, respectivamente.[33] [35]

O isavuconazol, um medicamento antifúngico azólico, é aprovado em alguns países para o tratamento de mucormicose. Ele está disponível em formulação intravenosa e oferece vantagem em relação ao posaconazol, além de ter potencial menos nefrotóxico que outros azóis intravenosos.[36] É recomendado para pacientes com mucormicose invasiva como adjuvante à anfotericina B, especialmente quando a adição de um azol intravenoso é considerada necessária. Também está disponível em formulação oral.

A caspofungina, uma equinocandina, não apresenta atividade contra os agentes da mucormicose in vitro. No entanto, foi reportada atividade sinérgica com complexo lipídico de anfotericina B em mucormicose rino-órbito-cerebral.[37] 1[C]Evidence Isso ainda não foi estabelecido como padrão de cuidado, mas pode ser usado a critério do médico. Outras equinocandinas, como a micafungina e a anidulafungina demonstraram atividade sinérgica com a anfotericina B lipossomal em modelos de mucormicose disseminada em camundongos.[38]

A cirurgia é essencial para remover o tecido necrótico e conter a disseminação da infecção. A necrose resulta de trombose vascular, que impede a passagem adequada dos agentes antifúngicos.[1] A cirurgia exerce um papel vital em todas as formas de mucormicose, sempre que for possível realizá-la.

Em pacientes com mucormicose rino-órbito-cerebral, o desbridamento cirúrgico extensivo frequentemente requer a remoção dos seios paranasais junto com a doença do nariz e da órbita, caso estejam comprometidos.[39]

Oxigenoterapia hiperbárica tem sido benéfica em certos relatos de caso, mas os dados não são adequados na ausência de grupos-controle para comparação.[40]

Dados em gestantes com mucormicose não estão amplamente disponíveis.

Manejo específico do problema médico subjacente

Pacientes com diabetes (doença rino-órbito-cerebral é a mais comum)

- A reversão da acidose é essencial.
- O controle glicêmico é encorajado.

Receptores de transplante (órgão sólido/células-tronco) (a doença sinopulmonar é a mais comum)

- Encoraja-se suspender ou reduzir agentes imunossupressores, como corticosteroides e quimioterapia, sempre que possível.[1]
- Administrar fator estimulador de colônia de granulócitos, fator estimulador de colônia de granulócitos macrófagos e gamainterferona pode ser benéfico por reverter a neutropenia induzida por terapia. No entanto, faltam ensaios controlados adequados.[1]

Pacientes com sobrecarga de ferro

- Recomenda-se evitar o uso de deferoxamina como quelante de ferro. Alternativas incluem quelantes de hidroxipiridinona adequados, como deferiprona.[41]

Pacientes com queimadura ou trauma com doença cutânea isolada

- O desbridamento cirúrgico agressivo para remover todo o tecido necrótico é essencial.

Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo		(resumo)
todos os pacientes		
	1a	anfotericina B
	mais	manejo específico do problema médico subjacente
	adjunto	cirurgia
	adjunto	isavuconazol
	adjunto	equinocandina
	2a	posaconazol
	mais	manejo específico do problema médico subjacente
	adjunto	cirurgia

Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo

todos os pacientes

1a anfotericina B

Opções primárias

» **anfotericina B lipossomal**: 3-5 mg/kg por via intravenosa uma vez ao dia; doses de até 10 mg/kg/dia foram reportadas no caso de ausência de resposta à dose inicial

OU

» **anfotericina B desoxicolato**: 1 a 1.5 mg/kg por via intravenosa uma vez ao dia

OU

» **complexo lipídico de anfotericina B**: 5 a 7.5 mg/kg por via intravenosa uma vez ao dia

» Recomendada como tratamento de primeira linha.[1] Pertence à classe de antifúngicos polienos, e é a terapia mais efetiva contra os agentes da mucormicose.

» Formulações de desoxicolato, lipossomais e lipídicas são usadas. No entanto, não há estudos comparando as diferentes doses.

» As formulações lipídicas minimizam a disfunção renal e as reações à infusão.

» A duração da terapia depende da resposta clínica.

mais manejo específico do problema médico subjacente

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Em pacientes com diabetes, a reversão da acidose é essencial.

» Em receptores de transplante (órgão sólido/célula-tronco), encoraja-se suspender ou reduzir os agentes imunossupressores, como corticosteroides e quimioterapia, sempre que possível.[1] O fator estimulador de colônia de granulócitos, o fator estimulador de colônia de granulócitos macrófagos e a gamainterferona

Agudo

podem ser benéficos ao reverter a neutropenia induzida por terapia. No entanto, faltam ensaios controlados adequados.[1]

» Pacientes com sobrecarga de ferro que são tratados com deferroxamina como quelante de ferro devem ter seu quelante de ferro alterado para uma alternativa adequada, como a deferiprona.[41]

adjunto **cirurgia**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A cirurgia é essencial para remover o tecido necrótico e conter a disseminação da infecção. A necrose resulta de trombose vascular, que impede a passagem adequada dos agentes antifúngicos.[1] A cirurgia exerce um papel vital em todas as formas de mucormicose, sempre que for possível realizá-la.

» Em pacientes com mucormicose rino-órbito-cerebral, o desbridamento cirúrgico extensivo frequentemente requer a remoção dos seios paranasais junto com a doença do nariz e da órbita, caso estejam comprometidos.[39]

» Em pacientes com doença cutânea isolada causada por queimadura ou em pacientes com trauma, o desbridamento cirúrgico agressivo para remover todo o tecido necrótico é essencial.

adjunto **isavuconazol**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **isavuconazol**: 200 mg por via intravenosa/oral a cada 8 horas por 6 doses como dose de ataque, seguidos por 200 mg a cada 24 horas (iniciar dose de manutenção 12-24 horas após a última dose de ataque) 200 mg de isavuconazol equivalem a 372 mg de isavuconazonium.

» O isavuconazol, um medicamento antifúngico azólico, é aprovado em alguns países para o tratamento de mucormicose. Ele está disponível em formulação intravenosa e oferece vantagem em relação ao posaconazol, além de ter potencial menos nefrotóxico que outros azóis intravenosos.[36] É recomendado para pacientes com mucormicose invasiva como adjuvante à anfotericina B, especialmente quando a adição de um azol intravenoso

Agudo

adjunto

é considerada necessária. Também está disponível em formulação oral.

equinocandina

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **caspofungina**: 70 mg por via intravenosa como dose de ataque no dia 1, seguidos por 50 mg uma vez ao dia

OU

» **micalfungina**: 100 mg por via intravenosa a cada 24 horas

» A caspofungina, uma equinocandina, não apresenta atividade contra os agentes da mucormicose in vitro. No entanto, foi reportada atividade sinérgica com complexo lipídico de anfotericina B em mucormicose rino-órbito-cerebral.[37] 1[C]Evidence A micalfungina é uma equinocandina alternativa com atividade sinérgica comprovada com anfotericina B lipossomal em modelos de mucormicose disseminada em camundongos.[38] Essas equinocandinas ainda não foram estabelecidas como um padrão de cuidado, mas podem ser usadas a critério do médico.

2a

posaconazol

Opções primárias

» **posaconazol**: 400 mg por via oral (suspensão) duas vezes ao dia; ou 200 mg por via oral (suspensão) quatro vezes ao dia

» Posaconazol, da classe de antifúngicos azólicos, foi utilizado como terapia de resgate em casos de falha ou incapacidade de tolerar a anfotericina B.

» O posaconazol requer cerca de 1 semana para atingir o estado estável de concentração sérica e, por isso, não deve ser a terapia inicial para um paciente com mucormicose, a menos que a anfotericina B não seja tolerada.

» Refeições com alto teor de gordura são essenciais para a absorção e para níveis séricos satisfatórios. Pacientes que não conseguem tolerar alimentos ou suplementos nutricionais recebem uma dose menor e mais frequente todos os dias, sem alimento.

Agudo

» A terapia combinada com anfotericina B tem um efeito sinérgico contra os agentes da mucormicose in vitro, possivelmente pela elevada capacidade do posaconazol de entrar no fungo assim que a anfotericina B, um polieno, tiver desestabilizado a parede da célula fúngica ligando-se a ela.[34] No entanto, são necessários mais estudos in vivo e em humanos para definir melhor o papel exato da terapia combinada.

mais

manejo específico do problema médico subjacente

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Em pacientes com diabetes, a reversão da acidose é essencial. O controle glicêmico também é encorajado.

» Em receptores de transplante (órgão sólido/célula-tronco), encoraja-se suspender ou reduzir os agentes imunossupressores, como corticosteroides e quimioterapia, sempre que possível.[1] O fator estimulador de colônia de granulócitos, o fator estimulador de colônia de granulócitos macrófagos e a gamainterferona podem ser benéficos ao reverter a neutropenia induzida por terapia. No entanto, faltam ensaios controlados adequados.[1]

» Pacientes com sobrecarga de ferro que são tratados com deferoxamina como quelante de ferro devem ter seu quelante de ferro alterado para uma alternativa adequada, como a deferiprona.[41]

adjunto

cirurgia

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A cirurgia é essencial para remover o tecido necrótico e conter a disseminação da infecção. A necrose resulta de trombose vascular, que impede a passagem adequada dos agentes antifúngicos.[1] A cirurgia exerce um papel vital em todas as formas de mucormicose, sempre que for possível realizá-la.

» Em pacientes com mucormicose rino-órbito-cerebral, o desbridamento cirúrgico extensivo frequentemente requer a remoção dos seios paranasais junto com a doença do nariz e da órbita, caso estejam comprometidos.[39]

» Em pacientes com doença cutânea isolada causada por queimadura ou em pacientes com trauma, o desbridamento cirúrgico

Agudo

agressivo para remover todo o tecido necrótico é essencial.

Novidades

Administração localizada de anfotericina B

Relatos de caso descreveram a instilação endobrônquica de anfotericina B para o tratamento de mucormicose pulmonar.[42] [43] O uso da suspensão oral de anfotericina B (que atua localmente no trato gastrointestinal) como parte da terapia combinada também tem sido descrito em um relato de caso no tratamento da infecção gastrointestinal localizada.[44] É necessária mais pesquisa sobre estas novas formas de administrar anfotericina B.

Colistina

A colistina apresenta atividade fungicida contra esporos de agentes da mucormicose e demonstrou benefícios contra a infecção pulmonar ao ser administrada como profilaxia intranasal em camundongos. No entanto, não existe nenhum dado clínico para o uso desse agente isolado ou como adjuvante na terapia antifúngica padrão.[45]

Caspofungina com imunossupressores

Dados in vitro demonstraram diminuição de quatro vezes na concentração mínima efetiva de caspofungina contra os agentes da mucormicose quando combinada com inibidores de calcineurina e sirolimus.[46]

Gamainterferona e fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos

Dados in vitro sugerem um aumento na atividade das células polimorfonucleares humanas em combinação com a gamainterferona e o fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos contra as hifas de *Rhizopus oryzae*, *Rhizopus microsporus* e *Absidia corymbifera*. [47]

Recomendações

Monitoramento

Requer acompanhamento rigoroso quanto ao agravamento dos sintomas. Devem-se realizar imagens seriais a fim de avaliar a progressão da doença. A frequência dos estudos de imagens é determinada de acordo com a condição clínica do paciente.

É necessário monitoramento quanto a efeitos adversos da anfotericina B. Recomenda-se a medição serial dos eletrólitos e da função renal.

É necessário acompanhamento rigoroso quanto à recorrência após o término da terapia antifúngica.

Instruções ao paciente

Deve-se recomendar aos pacientes que procurem cuidados médicos imediatamente em caso de agravamento ou recorrência dos sintomas.

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
cegueira	curto prazo	média
Causada pela oclusão da artéria central da retina por invasão fúngica. O dano é irreversível. Em caso de comprometimento da órbita, o tratamento inclui enucleação.		
insuficiência renal relacionada à anfotericina B	variável	alta
A toxicidade tubular causa desequilíbrio eletrolítico, como hipocalemia, hipomagnesemia e hipocalcemia.		
infarto cerebral	variável	média
A proliferação dos esporos após a invasão vascular produz hifas. Em seguida, essas hifas corroem o endotélio vascular, causando trombose e infarto do tecido.[50] Esses eventos inflamatórios causam trombose do corpo cavernoso e da artéria carótida interna.		
abscesso cerebral	variável	média
A trombose dos vasos cerebrais causa necrose do tecido, resultando na formação de abscesso. Os sintomas usuais incluem deficits focais e convulsões. O tratamento é drenagem cirúrgica e terapia medicamentosa prolongada.		
trombose do seio cavernoso	variável	baixa
Oftalmoplegia associada a dor ocular significativa, proptose, quemose e cefaleia significa uma provável presença de trombose do corpo cavernoso. Terapia clínica precoce e terapia cirúrgica adequada são essenciais. O papel da anticoagulação é controverso.		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
hemorragia intracraniana	variável	baixa
Ocorre pelo desenvolvimento de aneurisma micótico ou abscesso fúngico. Isso pode causar hemorragia subaracnoide e hematoma intracraniano.[51]		

Prognóstico

A mortalidade depende do hospedeiro e do quadro clínico (por exemplo, doença disseminada em um paciente com transplante versus doença cutânea em um hospedeiro imunocompetente após trauma e inoculação). A mortalidade é de 97% na doença não tratada. A mortalidade é reduzida a 30% em pacientes tratados com uma combinação de terapia clínica e cirúrgica. Infecção com espécies de *Cunninghamella* e doença disseminada anunciam desfechos desfavoráveis.[16]

Perspectiva baseada no tipo de doença

- A sinusite localizada apresenta o melhor desfecho com mortalidade <10%.
- A doença cutânea primária em receptores de transplante apresenta uma mortalidade de cerca de 30%.[48]
- A doença pulmonar apresenta uma mortalidade de 55% com terapia medicamentosa isolada e 27% com cirurgia. Observe que o diagnóstico foi realizado na autópsia em cerca de 30% dos pacientes.[49]
- A doença rino-órbito-cerebral apresenta uma mortalidade >50% na presença de extensão ao sistema nervoso central (SNC).[39]
- A doença disseminada apresenta a pior perspectiva, com mortalidade de quase 100%.[1]

Nível de evidência

1. Sucesso (os pacientes estavam vivos e fora dos cuidados de hospice aos 30 dias): existem evidências de baixa qualidade de que pacientes tratados com complexo lipídico de anfotericina B associado à caspofungina apresentaram sucesso e tempo de sobrevivência superiores em comparação com pacientes que receberam complexo lipídico de anfotericina B isolado. No entanto, esse foi um estudo pequeno com 6 pacientes tratados com essa combinação. Logo, não é possível tirar nenhuma conclusão definitiva.[\[37\]](#)

Nível de evidência C: Estudos observacionais (coorte) de baixa qualidade ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes com falhas metodológicas.

Artigos principais

- Antachopoulos C, Gea-Banacloche JC, Walsh TJ. Zygomycosis (mucormycosis). In: Hospenthal DR, Rinaldi MG, eds. *Diagnosis and treatment of human mycoses*. New York, NY: Springer; 2008:227-243.
- Gonzalez CE, Rinaldi MG, Sugar AM. Zygomycosis. *Infect Dis Clin North Am*. 2002 Dec;16(4):895-914.
- Spellberg B, Edwards J Jr, Ibrahim A. Novel perspectives on mucormycosis: pathophysiology, presentation, and management. *Clin Microbiol Rev*. 2005 Jul;18(3):556-69. [Texto completo](#)

Referências

1. Antachopoulos C, Gea-Banacloche JC, Walsh TJ. Zygomycosis (mucormycosis). In: Hospenthal DR, Rinaldi MG, eds. *Diagnosis and treatment of human mycoses*. New York, NY: Springer; 2008:227-243.
2. Alastruey-Izquierdo A, Hoffmann K, de Hoog GS, et al. Species recognition and clinical relevance of the zygomycetous genus *Lichtheimia* (syn. *Absidia* pro parte, *Mycoclados*). *J Clin Microbiol*. 2010 Jun;48(6):2154-70. [Texto completo](#)
3. Gonzalez CE, Rinaldi MG, Sugar AM. Zygomycosis. *Infect Dis Clin North Am*. 2002 Dec;16(4):895-914.
4. Maravi-Poma E, Rodriguez-Tudela JL, de Jalon JG, et al. Outbreak of gastric mucormycosis associated with the use of wooden tongue depressors in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2004 Apr;30(4):724-8.
5. Almyroudis NG, Sutton DA, Linden P, et al. Zygomycosis in solid organ transplant recipients in a tertiary transplant center and review of the literature. *Am J Transplant*. 2006 Oct;6(10):2365-74. [Texto completo](#)
6. Roilides E, Zaoutis TE, Walsh TJ. Invasive zygomycosis in neonates and children. *Clin Microbiol Infect*. 2009 Oct;15(suppl 5):50-4.
7. Prabhu RM, Patel R. Mucormycosis and entomophthoromycosis: a review of the clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Clin Microbiol Infect*. 2004 Mar;10(suppl 1):31-47. [Texto completo](#)
8. Spellberg B, Edwards J Jr, Ibrahim A. Novel perspectives on mucormycosis: pathophysiology, presentation, and management. *Clin Microbiol Rev*. 2005 Jul;18(3):556-69. [Texto completo](#)
9. Neblett Fanfair R, Benedict K, Bos J, et al. Necrotizing cutaneous mucormycosis after a tornado in Joplin, Missouri, in 2011. *N Engl J Med*. 2012 Dec 6;367(23):2214-25. [Texto completo](#)

10. Reyes HM, Tingle EJ, Fenves AZ, et al. Pulmonary invasive mucormycosis in a patient with secondary iron overload following deferoxamine therapy. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2008 Oct;21(4):378-81. [Texto completo](#)
11. Sahin B, Paydas S, Cosar E, et al. Role of granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of mucormycosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1996 Nov;15(11):866-9.
12. Sugar AM. Agents of mucormycosis and related species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and practice of infectious diseases*. 6th ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone; 2005:2973-81.
13. El Deeb Y, Al Soub H, Almaslamani M, et al. Post-traumatic cutaneous mucormycosis in an immunocompetent patient. *Ann Saudi Med*. 2005 Jul-Aug;25(4):343-5.
14. Elsiey H, Saad M, Shorman M, et al. Invasive mucormycosis in a patient with liver cirrhosis: case report and review of the literature. *Hepat Mon*. 2013 Aug 11;13(8):e10858. [Texto completo](#)
15. Kontoyiannis DP, Lionakis MS, Lewis RE, et al. Zygomycosis in a tertiary-care cancer center in the era of Aspergillus-active antifungal therapy: a case-control observational study of 27 recent cases. *J Infect Dis*. 2005 Apr 15;191(8):1350-60. [Texto completo](#)
16. Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis*. 2005 Sep 1;41(5):634-53. [Texto completo](#)
17. Ledgard JP, van Hal S, Greenwood JE. Primary cutaneous zygomycosis in a burns patient: a review. *J Burn Care Res*. 2008 Mar-Apr;29(2):286-90.
18. McAdams HP, Rosado de Christenson M, Strollo DC, et al. Pulmonary mucormycosis: radiologic findings in 32 cases. *AJR Am J Roentgenol*. 1997 Jun;168(6):1541-8.
19. Kobayashi M, Togitani K, Machida H, et al. Molecular polymerase chain reaction diagnosis of pulmonary mucormycosis caused by *Cunninghamella bertholletiae*. *Respirology*. 2004 Aug;9(3):397-401.
20. Rickerts V, Loeffler J, Bohme A, et al. Diagnosis of disseminated zygomycosis using a polymerase chain reaction assay. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2001 Oct;20(10):744-5.
21. Hammond SP, Bialek R, Milner DA, et al. Molecular methods to improve diagnosis and identification of mucormycosis. *J Clin Microbiol*. 2011 Jun;49(6):2151-3. [Texto completo](#)
22. Bernal-Martínez L, Buitrago MJ, Castelli MV, et al. Development of a single tube multiplex real-time PCR to detect the most clinically relevant Mucormycetes species. *Clin Microbiol Infect*. 2013 Jan;19(1):E1-7. [Texto completo](#)
23. Kontoyiannis DP, Lewis RE. Invasive zygomycosis: update on pathogenesis, clinical manifestations, and management. *Infect Dis Clin North Am*. 2006 Sep;20(3):581-607.
24. Turunc T, Demiroglu YZ, Aliskan H, et al. Eleven cases of mucormycosis with atypical clinical manifestations in diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008 Nov;82(2):203-8.

25. Gamba JL, Woodruff WW, Djang WT, et al. Craniofacial mucormycosis: assessment with CT. *Radiology*. 1986 Jul;160(1):207-12.
26. Glazier M, Nusair S, Breuer R, et al. The role of BAL in the diagnosis of pulmonary mucormycosis. *Chest*. 2000 Jan;117(1):279-82.
27. Lass-Flörl C, Resch G, Nachbaur D, et al. The value of computed tomography-guided percutaneous lung biopsy for diagnosis of invasive fungal infection in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis*. 2007 Oct 1;45(7):e101-4. [Texto completo](#)
28. Shahapure AG, Patankar RV, Bhatkhande R. Gastric mucormycosis. *Indian J Gastroenterol*. 2002 Nov-Dec;21(6):231-2.
29. Boutati EI, Anaissie EJ. *Fusarium*, a significant emerging pathogen in patients with hematologic malignancy: ten years' experience at a cancer center and implications for management. *Blood*. 1997 Aug 1;90(3):999-1008. [Texto completo](#)
30. Spellberg B, Ibrahim AS. Recent advances in the treatment of mucormycosis. *Curr Infect Dis Rep*. 2010 Nov;12(6):423-9. [Texto completo](#)
31. Dan M. Mucormycosis of the head and neck. *Curr Infect Dis Rep*. 2011 Apr;13(2):123-31.
32. Vashi N, Avedian R, Brown J, et al. Successful surgical and medical treatment of rhizopus osteomyelitis following hematopoietic cell transplantation. *Orthopedics*. 2012 Oct;35(10):e1556-61. [Texto completo](#)
33. Enoch DA, Aliyu SH, Sule O, et al. Posaconazole for the treatment of mucormycosis. *Int J Antimicrob Agents*. 2011 Dec;38(6):465-73.
34. Perkhofer S, Locher M, Cuenca-Estrella M, et al. Posaconazole enhances the activity of amphotericin B against hyphae of zygomycetes in vitro. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008 Jul;52(7):2636-8. [Texto completo](#)
35. Andes D, Pascual A, Marchetti O. Antifungal therapeutic drug monitoring: established and emerging indications. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009 Jan;53(1):24-34. [Texto completo](#)
36. Falci DR, Pasqualotto AC. Profile of isavuconazole and its potential in the treatment of severe invasive fungal infections. *Infect Drug Resist*. 2013 Oct 22;6:163-74. [Texto completo](#)
37. Reed C, Bryant R, Ibrahim AS, et al. Combination polyene-caspofungin treatment of rhino-orbital-cerebral mucormycosis. *Clin Infect Dis*. 2008 Aug 1;47(3):364-71. [Texto completo](#)
38. Spellberg B, Walsh TJ, Kontoyiannis DP, et al. Recent advances in the management of mucormycosis: from bench to bedside. *Clin Infect Dis*. 2009 Jun 15;48(12):1743-51. [Texto completo](#)
39. Arndt S, Aschendorff A, Echternach M, et al. Rhino-orbital-cerebral mucormycosis and aspergillosis: differential diagnosis and treatment. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2009 Jan;266(1):71-6.

40. John BV, Chamilos G, Kontoyiannis DP. Hyperbaric oxygen as an adjunctive treatment for zygomycosis. *Clin Microbiol Infect.* 2005 Jul;11(7):515-7. [Texto completo](#)
41. Ibrahim AS, Edwards JE Jr, Fu Y, et al. Deferiprone iron chelation as a novel therapy for experimental mucormycosis. *J Antimicrob Chemother.* 2006 Nov;58(5):1070-3. [Texto completo](#)
42. Nattusamy L, Kalai U, Hadda V, et al. Bronchoscopic instillation of liposomal amphotericin B in management of nonresponding endobronchial mucormycosis. *Lung India.* 2017 Mar-Apr;34(2):208-9. [Texto completo](#)
43. Alfageme I, Reina A, Gallego J, et al. Endobronchial instillations of amphotericin B: complementary treatment for pulmonary mucormycosis. *J Bronchology Interv Pulmonol.* 2009 Jul;16(3):214-5.
44. Anderson A, McManus D, Perreault S, et al. Combination liposomal amphotericin B, posaconazole and oral amphotericin B for treatment of gastrointestinal Mucorales in an immunocompromised patient. *Med Mycol Case Rep.* 2017 May 24;17:11-13. [Texto completo](#)
45. Ben-Ami R, Lewis RE, Tarrand J, et al. Antifungal activity of colistin against mucorales species in vitro and in a murine model of *Rhizopus oryzae* pulmonary infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010 Jan;54(1):484-90. [Texto completo](#)
46. Thakur M, Revankar SG. In vitro interaction of caspofungin and immunosuppressives against agents of mucormycosis. *J Antimicrob Chemother.* 2011 Oct;66(10):2312-4.
47. Gil-Lamaignere C, Simitsopoulou M, Roilides E, et al. Interferon-gamma and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor augment the activity of polymorphonuclear leukocytes against medically important zygomycetes. *J Infect Dis.* 2005 Apr 1;191(7):1180-7. [Texto completo](#)
48. Page AV, Evans AJ, Snell L, et al. Primary cutaneous mucormycosis in a lung transplant recipient: case report and concise review of the literature. *Transpl Infect Dis.* 2008 Dec;10(6):419-25.
49. Lee FY, Mossad SB, Adal KA. Pulmonary mucormycosis: the last 30 years. *Arch Intern Med.* 1999 Jun 28;159(12):1301-9. [Texto completo](#)
50. Simmons JH, Zeitler PS, Fenton LZ, et al. Rhinocerebral mucormycosis complicated by internal carotid artery thrombosis in a pediatric patient with type 1 diabetes mellitus: a case report and review of the literature. *Pediatr Diabetes.* 2005 Dec;6(4):234-8.
51. Koc Z, Koc F, Yerdelen D, et al. Rhino-orbital-cerebral mucormycosis with different cerebral involvements: infarct, hemorrhage, and ophthalmoplegia. *Int J Neurosci.* 2007 Dec;117(12):1677-90.

Imagens

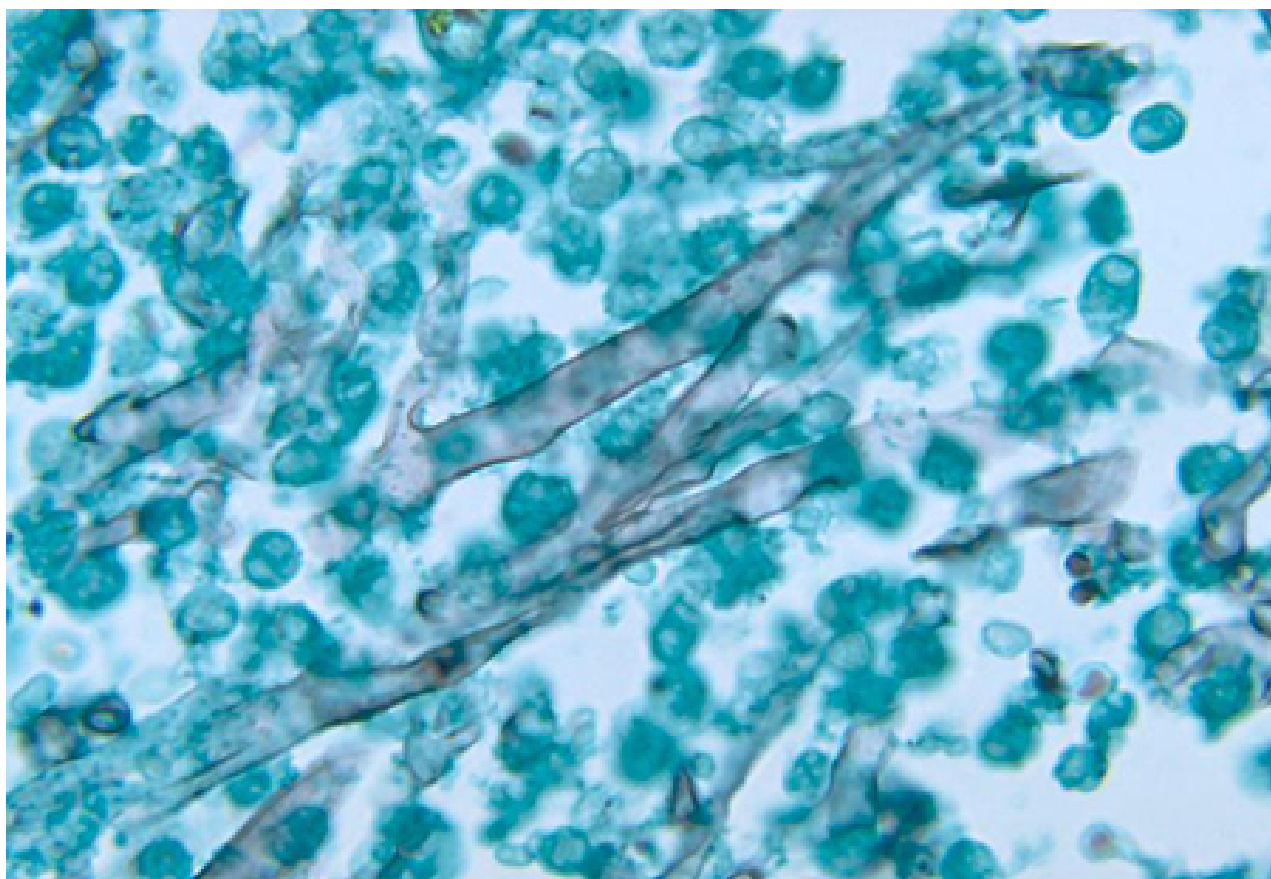


Figura 1: Coloração de prata metenamina demonstrando hifas esparsamente septadas de Mucor pusillus

Da CDC Public Health Image Library (PHIL): Dr Libero Ajello

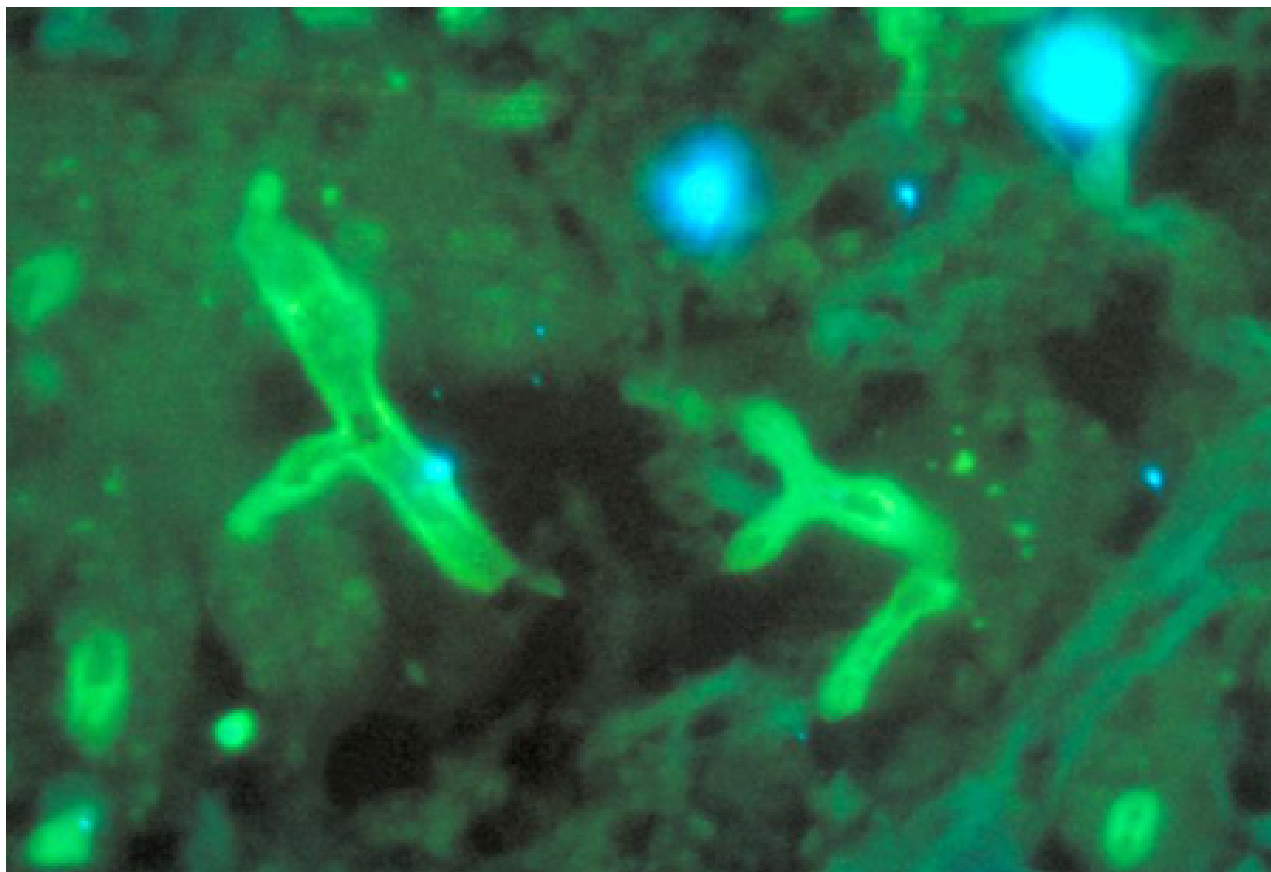


Figura 2: Rhizopus arrhizus evidenciado em imunofluorescência

Da CDC Public Health Image Library (PHIL): Dr William Kaplan



Figura 3: Mucormicose periorbital

Da CDC Public Health Image Library (PHIL): Dr Thomas F. Sellers, Emory University

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,00
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Dec 15, 2017.

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em bestpractice.bmj.com. A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2019. Todos os direitos reservados.

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Rachana M. Palnitkar, MD

Infectious Diseases

Private Practice, Los Gatos, CA

DIVULGAÇÕES: RMP declares that she has no competing interests.

Michael Sands, MD, MPH & TM, FIDSA

Professor of Medicine

College of Medicine, University of Florida, Jacksonville, FL

DIVULGAÇÕES: MS declares that he has no competing interests.

// Colegas revisores:

Michail Lionakis, MD, ScD

Infectious Diseases Fellow

Laboratory of Molecular Immunology, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, NIH, Bethesda, MD

DIVULGAÇÕES: ML declares that he has no competing interests.

Rachael Morris-Jones, PhD, FRCP, PCME

Dermatology Consultant and Honorary Senior Lecturer

Kings College Hospital, London, UK

DIVULGAÇÕES: RMJ declares that she has no competing interests.