

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA - UFSC
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE ANÁLISES CLÍNICAS
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

Brenda Stefany Lessa Gonçalves

Mucormicoses em pacientes com COVID-19: revisão narrativa da literatura

Florianópolis

2022

Brenda Stefany Lessa Gonçalves

Mucormicoses em pacientes com COVID-19: revisão narrativa da literatura

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Farmácia da Universidade Federal de Santa Catarina, como requisito parcial para a conclusão da Disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso II.

Orientador: Prof. Dr. Jairo Ivo dos Santos

Florianópolis

2022

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Gonçalves, Brenda Stefany Lessa
Mucormicoses em pacientes com COVID-19: revisão
narrativa da literatura / Brenda Stefany Lessa Gonçalves ;
orientador, Jairo Ivo dos Santos, 2022.
65 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) -
Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências
da Saúde, Graduação em Farmácia, Florianópolis, 2022.

Inclui referências.

1. Farmácia. 2. Mucormicose. 3. COVID-19. 4. Mucorales.
5. Doença fúngica. I. Santos, Jairo Ivo dos. II.
Universidade Federal de Santa Catarina. Graduação em
Farmácia. III. Título.

Brenda Stefany Lessa Gonçalves

Mucormicoses em pacientes com Covid-19: Revisão narrativa da literatura

Este Trabalho Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do Título de “Mucormicoses em pacientes com Covid-19: Revisão narrativa da literatura” e aprovado em sua forma final pelo Curso de Farmácia.

Local, 26 de julho de 2022.

Prof.^a Dra. Liliete Canes Souza Cordeiro
Coordenador do Curso de Farmácia

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Jairo Ivo dos Santos
Orientador
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof.^a Dra. Iara Fabrícia Kretzer
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof.^a Dra. Izabel Galhardo Demarchi
Universidade Federal de Santa Catarina

Este trabalho é dedicado aos meus familiares queridos e amados pais, Joacir Gonçalves e Roseli Maria Lessa, por todo apoio, confiança e dedicação durante toda a graduação.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por ter me fortalecido para superar as dificuldades durante todo o percurso da graduação.

Sou grata aos meus pais por sua dedicação e amor incondicional durante toda esta etapa da vida.

Aos meus familiares, que sempre me incentivaram e me ajudaram a persistir, sempre presente ao meu lado.

Aos meus cachorros pelo apoio emocional em diversos momentos de aflições e inseguranças.

Aos amigos que tenho fora da vida acadêmica e aos que fiz durante a graduação, todos vocês foram muito importantes em cada etapa do curso, principalmente minha amiga Tayna Gonçalves que esteve em todos os momentos, assim como minha amiga Júlia Ramos por estar presente nesta etapa final.

Ao meu orientador, Jairo Ivo dos Santos, pelas suas correções, e por auxiliar em todos os momentos em que precisei de sua ajuda.

Às professoras da banca examinadora que qualificaram meu trabalho, e aos seus comentários e suas contribuições para melhorá-lo.

Por último, à UFSC, por ter proporcionado as melhores experiências da minha vida, por sua excelência em promover e agregar em diversas evoluções pessoais durante toda a graduação.

RESUMO

Em 2020 a Organização Mundial da Saúde reconheceu oficialmente o início da pandemia de COVID-19, causada pelo vírus SARS-CoV-2. Esta pandemia impacta todas as esferas da sociedade, em todo o mundo, e continua a levar, em muitos casos, a internação hospitalar dos pacientes, além de causar milhares de mortes. Além disso, pode potencializar a ocorrência de outras doenças infecciosas, dentre elas infecções fúngicas oportunistas, como a mucormicose. A COVID-19 debilita muitas pessoas infectadas, levando ao comprometimento do seu sistema imune, e deixando-as mais suscetíveis a esta infecção oportunista. Nesta revisão bibliográfica narrativa foram reunidos estudos de casos de mucormicoses em pacientes diagnosticados com COVID-19, durante o período da pandemia. A síntese dos resultados foi realizada de acordo com o continente de origem dos pacientes, método de diagnóstico laboratorial e tratamento. Foram analisados 24 estudos. Um grande número de relatos foi observado na América do Norte e Ásia, predominância da doença em pacientes do sexo masculino, e alto índice de mortalidade nos estudos relatados (70,8%). O diagnóstico foi realizado principalmente pelo exame histopatológico e cultura e o tratamento foi realizado por meio de limpeza cirúrgica das lesões e uso de antifúngicos como principalmente a anfotericina B e triazólicos. Os resultados dos estudos sugeriram a coexistência de pacientes com COVID-19 e *diabetes mellitus* com cetoacidose, uso intenso de corticoides com dosagem alta e tempo prolongado, possa ter contribuído para a ocorrência de mucormicose nesses pacientes.

Palavras-chave: Mucormicose. COVID-19. SARS-Cov-2. *Mucorales*.

ABSTRACT

In 2020, the World Health Organization officially recognized the beginning of the COVID-19 pandemic, caused by the SARS-CoV-2 virus. This pandemic impacts all spheres of society, worldwide, and continues to lead, in many cases, to the hospitalization of patients, in addition to causing thousands of deaths. In addition, it can potentiate the occurrence of other infectious diseases, including opportunistic fungal infections, such as mucormycosis. COVID-19 weakens many infected people, compromising their immune system, and making them more susceptible to this opportunistic infection. In this narrative literature review, case studies of mucormycosis in patients diagnosed with COVID-19 during the pandemic period were gathered. The synthesis of results was performed according to the continent of origin of the patients, laboratory diagnosis method and treatment. 24 studies were analyzed. A large number of reports were observed in North America and Asia, predominance of the disease in male patients, and a high mortality rate in the studies reported (70.8%). The diagnosis was made mainly by histopathological examination and culture and the treatment was carried out by means of surgical cleaning of the lesions and the use of antifungals such as amphotericin B and triazoles. The results of the studies suggested the coexistence of patients with COVID-19 and diabetes mellitus with ketoacidosis, intense use of corticosteroids with high dosage and prolonged time, may have contributed to the occurrence of mucormycosis in these patients.

Keywords: Mucormycosis. COVID-19. Sars-Cov-2. *Mucorales*.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Classificação de fungos zigomicetos.	16
Figura 2 - Morfologia dos membros oportunistas dos <i>Mucorales</i>	18
Figura 3 - Imagens radiográficas e espécimes cirúrgicos.	19
Figura 4 – Mucormicose: Lesão necrótica acometendo nariz e lábio superior.	20
Figura 5. SARS-CoV-2.....	22
Figura 6 - Artigos por continente.	28

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Resumo dos relatos de casos de mucormicose e COVID-19 no Brasil..	35
Quadro 2 - Resumo dos relatos de casos de mucormicose e COVID-19 na América..	45
Quadro 3 - Resumo dos relatos de casos de mucormicose e COVID-19 na África, Europa e Oceania.	53
Quadro 4 - Resumo dos relatos de casos de mucormicose e COVID-19 na Ásia....	61

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
1.1 SARS-COV-2.....	21
2 JUSTIFICATIVA	24
3 OBJETIVOS	26
3.1 OBJETIVO GERAL.....	26
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	26
4 METODOLOGIA	26
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	27
5.1 MUCORMICOSE E COVID-19 NA AMÉRICA.....	32
5.2 MUCORMICOSE NA ÁFRICA, EUROPA E OCEANIA	49
5.3 MUCORMICOSE NA ÁSIA.....	55
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	63
REFERÊNCIAS	64

1 INTRODUÇÃO

Os fungos, de modo geral, são microrganismos eucariontes, heterotróficos, unicelulares ou multicelulares. Fazem parte do reino *Fungi*, e são comumente encontrados em diversos ambientes no planeta. Em sua maioria, têm um ciclo de vida saprofítico, obtendo nutrientes através de matéria orgânica ou em decomposição. Podem se reproduzir de forma assexuada através de fragmentação, brotamento e esporulação, ou de forma sexuada, onde as hifas se fundem e ocorre uma meiose zigótica (ANVISA, 2013; KÖHLER *et al.*, 2017; OLIVEIRA, 2014).

O conjunto de hifas de um fungo é denominado micélio, onde a parte do micélio vegetativo se caracteriza por se fixar para absorver nutrientes e o corpo reprodutor fica na parte superior da estrutura, caracterizado por liberar esporos germinativos. Ao exame microscópico, os fungos podem ser apresentar morfologicamente como leveduras, na forma de estruturas arredondadas ou ovaladas, produzindo gemulação o brotamento ou como hifas, na forma de estruturas filamentosas alongadas, podendo ser septadas ou cenocíticas (KÖHLER *et al.*, 2017; OLIVEIRA, 2014).

Esses organismos são de grande importância para diversos ramos como na indústria alimentícia e indústria farmacêutica, e na área clínica. Neste caso devido às patologias importantes causadas por alguns fungos em seres humanos (OLIVEIRA, 2014).

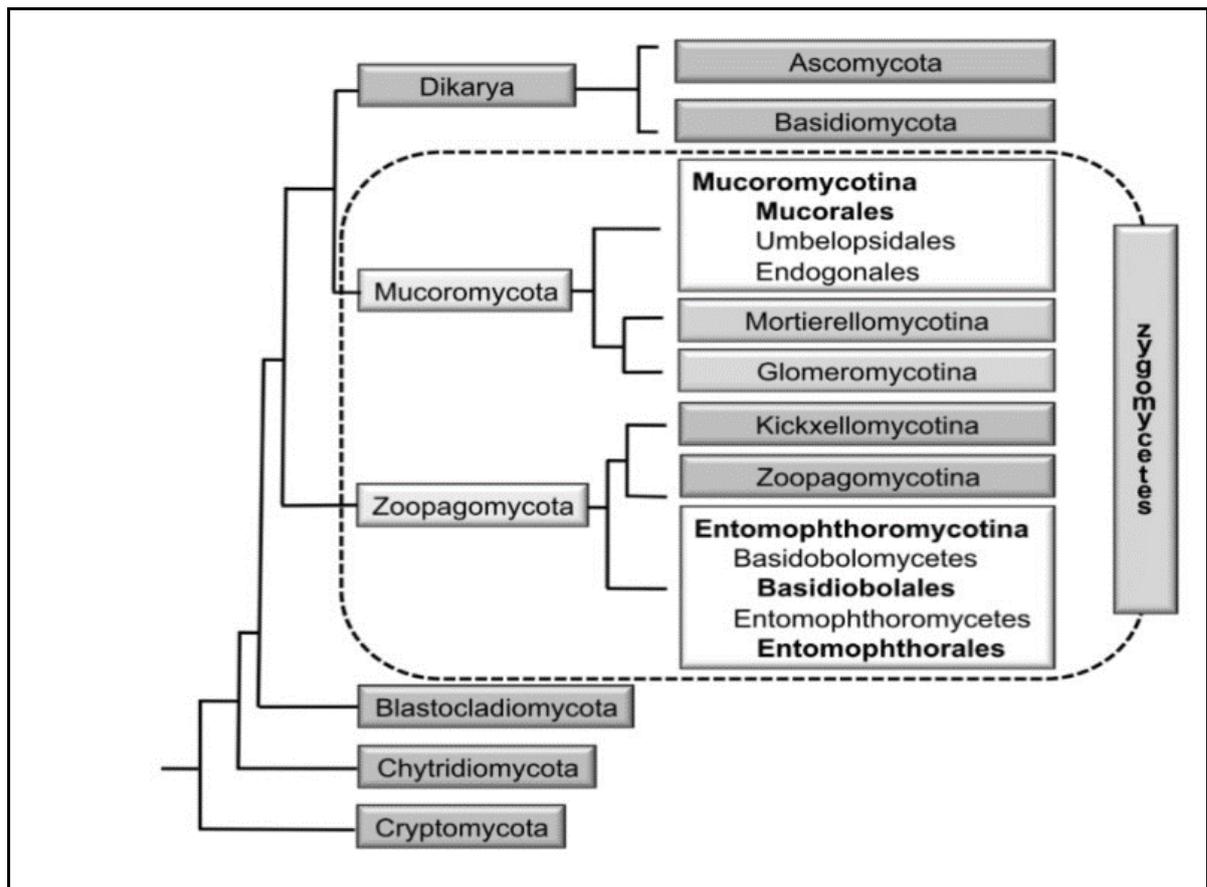
As principais doenças causadas por fungos são: dermatofitoses, paracoccidiodomicose, histoplasmose, esporotricose, aspergilose, criptococose, candidíase e mucormicose. Grande parte destas micoses são consideradas doenças oportunistas em condições de imunodepressão (ANVISA, 2013; OLIVEIRA, 2014; SHOHAM, LEVITZ, 2005).

No século XXI, os fungos foram descritos como os principais agentes infecciosos oportunistas, causando um impacto considerável na morbidade e mortalidade humana. Para que os fungos causem doenças, e para que elas aconteçam, os organismos devem crescer em temperaturas corporais humanas, ser capazes de penetrar barreiras superficiais e resistir às defesas imunológicas do hospedeiro (DAMBUZA *et al.*, 2017; KÖHLER *et al.*, 2017).

A ordem *Mucorales* faz parte do filo zigomiceto, sendo considerada uma das maiores ordens do filo e nela encontram-se os organismos responsáveis pelas mucormicoses. Esses microrganismos são caracterizados por apresentar rápido crescimento e esporular rápida e abundantemente (INGOLD CT, 1978). As espécies da ordem *Mucorales* são termotolerantes, onipresentes na natureza e amplamente encontrados em substratos orgânicos, incluindo pão, frutas em decomposição, matéria vegetal, restos de culturas, solos normais entre as estações de crescimento, pilhas de compostagem e excrementos de animais. As condições ambientais ideais para o crescimento e esporulação de zigomicetos nestes substratos são 27°C e alta umidade (JAMES *et al.*, 2006). A ampla distribuição ecológica, rápido crescimento e termotolerância contribuem para a sua capacidade em causar doenças humanas (RICHARDSON, 2009).

De acordo com a taxonomia (Figura 1), a ordem *Mucorales* faz parte do subfilo *Mucoromycotina* (SPATAFORA *et al.*, 2016).

– Figura 1 - Classificação de fungos zigomicetos.



Fonte: SPATAFORA *et al.* (2016).

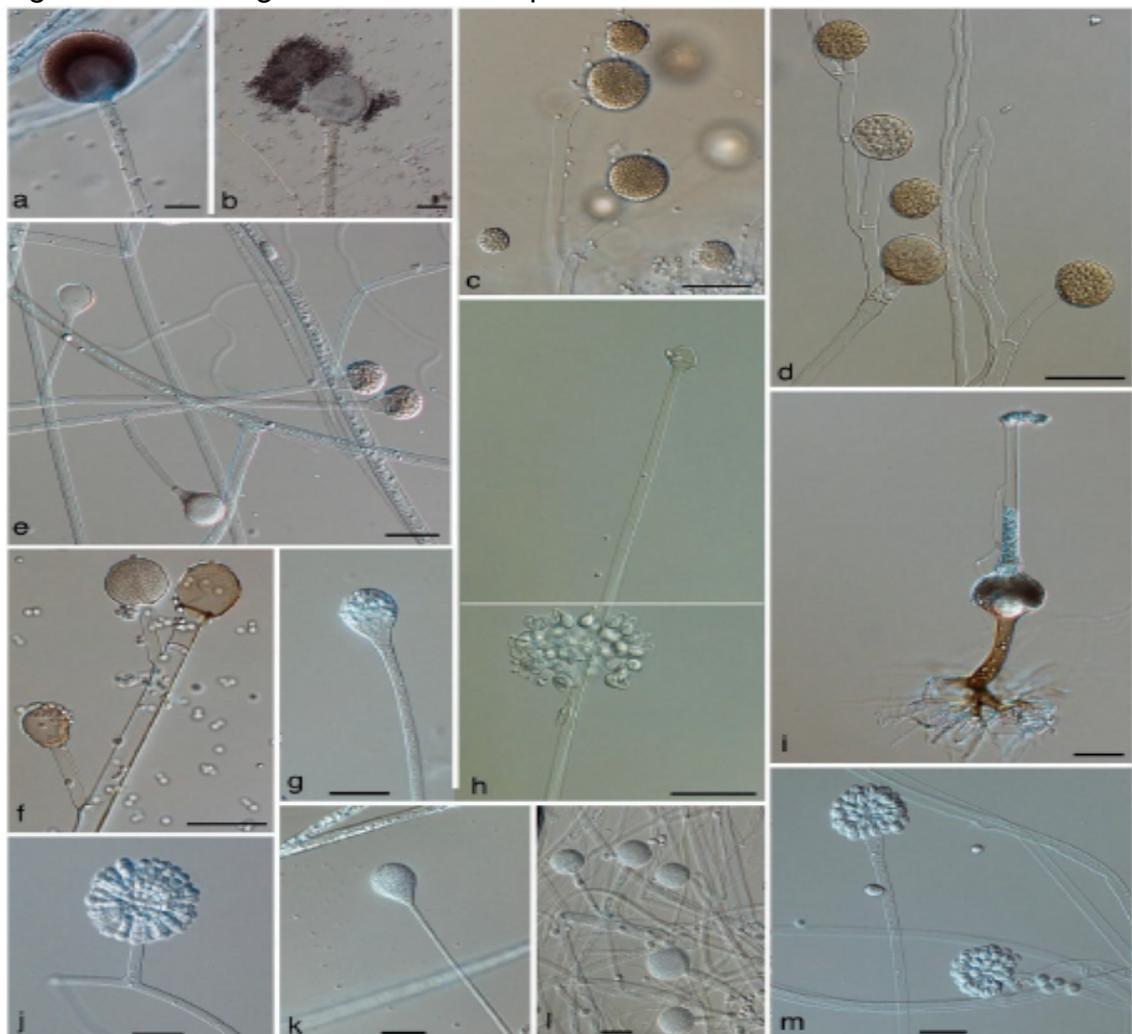
Os patógenos oportunistas do gênero *Rhizopus*, *Mucor*, *Rhizomucor*, *Lichtheimia*, *Apophysomyces*, *Saksenaea*, *Cunninghamella*, *Cokeromyces* e *Syncephalastrum* estão associados a processos infecciosos (RIBES; VANOVER-SAMS; BAKER, 2000).

De acordo com Roden *et al.* (2005), os agentes etiológicos *Rhizopus* spp., *Mucor* spp. e *Rhizomucor* spp., correspondem a 70% do total de casos de mucormicose. Recentemente Walther *et al.* (2019) em seu compilado de relatórios de surtos de mucormicose em hospitais e comunidades, foi observado que as espécies mais recorrentes foram *Rhizopus arrizus* e *R. microsporus*, causando 57% dos surtos. O gênero *Rhizomucor* estava em evidência nos surtos relacionados ao ar contaminado, enquanto que espécies de *Lichtheimia* e *Mucor circinelloides* foram transmitidos por contato direto. Surtos com o envolvimento de várias espécies são relatados. Com base nos dados existentes, infecções por *Mucorales* podem ser causados por fontes heterogêneas que consistem em diferentes cepas ou espécies

diferentes e a transmissão de pessoa para pessoa não pode ser excluída porque fungos podem esporular em feridas.

Na figura 2, observa-se a morfologia de algumas espécies de *Mucorales*, mais envolvidos com a mucormicose: (a, b) *Rhizopus arrhizus*, (c,d) *Mucor ramosissimus*, (e) *Lichtheimia ramosa*, (f) *Rhizomucor pusillus* (g); (k) *Apophysomyces variabilis*; (h) *Thamnostylum luckynowens*; (i) *Saksenaea* sp.; (j) *Syncephalastrum racemosum* CBS 302.65; (l) *Actinomucor elegans* CBS 111556; (m) *Cunninghamella bertholletiae*.

– Figura 2 - Morfologia dos membros oportunistas dos *Mucorales*.



Fonte: WALTHER; WAGNER; KURZAI (2019).

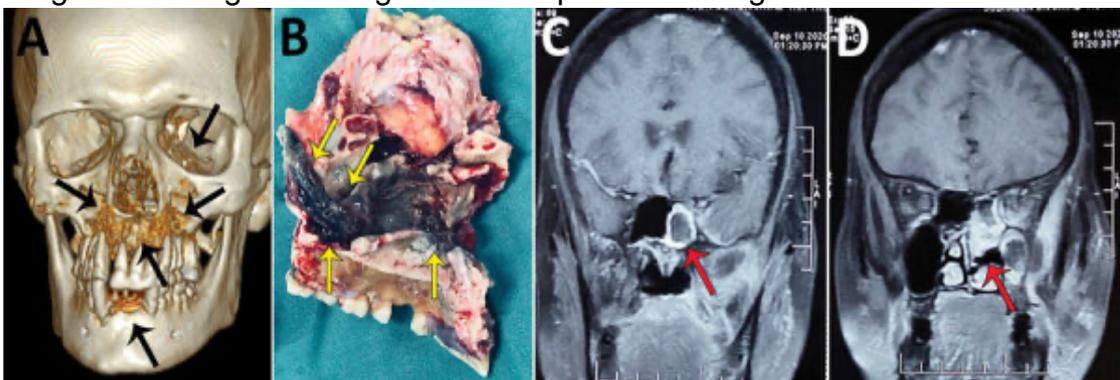
A mucormicose consiste em uma doença infecciosa a qual atua causando danos teciduais com potencial risco de morte, alguns fatores estão envolvidos com a predisposição à infecção por *Mucorales*: Pacientes imunocomprometidos como

portadores de malignidade hematológica, transplante de medula óssea ou células-tronco do sangue periférico, neutropenia, transplante de órgãos sólidos, *diabetes mellitus* com ou sem cetoacidose, corticosteroides e terapia com deferoxamina para sobrecarga de ferro. Os esporos entram no corpo por inalação, ingestão de alimentos contaminados, implantação em pele lesada por trauma/queimaduras/cirurgia, ou via percutânea por agulhas ou cateteres contaminados (CHALLA, 2019).

Durante a mucormicose pode ocorrer colonização dos seios paranasais e da cavidade nasal, que se espalha para as órbitas e posteriormente para o palato e a faringe (XAVIER, KORN, GRANATO, 2004; WALTHER, WAGNER, KURZAI, 2019).

Na figura 3, são mostradas imagens radiográficas e espécimes cirúrgicos demonstrando mucormicose rino-orbital-cerebral, associada à COVID-19, em pacientes da Índia, no ano de 2020. Na figura 3A, é mostrada a reconstrução tridimensional da tomografia computadorizada de um paciente do sexo masculino de 54 anos. As setas pretas indicam osteonecrose irregular envolvendo a mandíbula superior, a parede orbitária direita e os seios paranasais. Na figura 3B, é mostrada espécime cirúrgica da maxila de um paciente do sexo masculino de 54 anos mostrando seio paranasal necrótico preto com envolvimento palatino indicado por setas amarelas. Nas figuras 3C e 3D, a ressonância magnética (RM) da seção coronal do seio paranasal e do cérebro de uma paciente de 51 anos de idade. A seta vermelha, no painel C, indica aumento da lesão do seio cavernoso; D) a seta vermelha, no painel D, indica sinusite etmoidal direita e maxilar. A barra de escala indica 7 cm (PATEL *et al.* 2021).

-
- Figura 3 - Imagens radiográficas e espécimes cirúrgicos.



Fonte: PATEL *et al.* (2021)

Como se trata de uma doença extremamente grave e de rápida evolução para óbito, devido ao crescimento acelerado do fungo e a destruição de tecido, deve ser diagnosticada e tratada precocemente. As lesões necróticas invasivas causadas no nariz e no palato são acompanhadas de dor e febre sendo esses os principais sinais e sintomas. São também reportados casos de infecção nos olhos, deslocamento do globo ocular e secreção nasal com pus também, sendo indicativos da doença (Ministério da Saúde, 2021).

Podem ocorrer sintomas pulmonares graves que incluem tosse com secreção, febre alta, falta de ar ou dificuldade para respirar, além de infecção disseminada em pessoas que tenham comprometimento grave do sistema imunológico, pois as células imunes normais, como os fagócitos, rapidamente capturam e matam hifas e esporos dos fungos que causam mucormicose. Como característica marcante da doença a necrose tecidual resultante da invasão dos vasos denominada angioinvasão e subsequente trombose; escaras pretas e necróticas são comuns nos tecidos afetados (WALSH TJ *et al.*, 2012).

-
- Figura 4 – Mucormicose: Lesão necrótica acometendo nariz e lábio superior.



Fonte: ANTUNES *et al.*, (2015).

Para o diagnóstico de mucormicose, os pacientes com lesões de palato, seios da face, ou pele, deve ser feita a coleta de biópsia para análise microscópica, cultura e exame histopatológico. Quando o paciente não apresenta lesões de pele, é indispensável a obtenção de secreções do trato respiratório. A presença de hifas

hialinas, não septadas, largas, com ramificação em 90° no tecido obtido de biópsia e/ou secreção respiratória é indicativo de mucormicose. Diante da suspeita clínica de mucormicose, o tratamento deve ser iniciado imediatamente, independentemente do resultado dos exames laboratoriais específicos (FUCHS; PORTUGAL; GONÇALVES, 2021).

A remoção cirúrgica de tecidos necrosados é realizada juntamente com o tratamento antifúngico, com preferência a administração de formulação lipídica de anfotericina B ou derivados azólicos (posaconazol ou isavuconazol). O complexo lipídico de anfotericina B é liberado após análise dos casos e obedece aos esquemas terapêuticos estabelecidos pelas diretrizes clínicas e consensos de doenças fúngicas (FUCHS; PORTUGAL; GONÇALVES, 2021).

A utilização da anfotericina B lipossomal é padrão no tratamento devido a sua ampla gama de patógenos fúngicos oportunistas susceptíveis. Nessa formulação, a anfotericina B foi incorporada em lipossomas que são bicamadas lipídicas projetadas para maximizar a atividade antifúngica e minimizar a toxicidade relacionada ao medicamento. Assim possibilitando a administração parenteral, facilitando a estabilidade da anfotericina dentro do lipossoma, permitindo que o composto ativo se envolva com o fungo e vários locais do tecido. Seu mecanismo ocorre através da ligação do lipossoma à parede do fungo e esta ligação resulta na liberação da anfotericina B que se liga ao ergosterol, um componente importante na membrana fúngica, causando vazamento de íons importantes para a sobrevivência do organismo, consequentemente a morte celular (STONE *et al.*, 2016).

Patel e colaboradores (2021) demonstraram o aumento de casos de mucormicoses através de um estudo epidemiológico multicêntrico em 16 centros de saúde na Índia, realizado durante setembro a dezembro de 2020. Um aumento de 2,1 vezes nos casos de mucormicose comparado aos mesmos meses de 2019, sendo que esse aumento foi atribuído ao aumento de pessoas infectadas pelo coronavírus 2 (SARS-CoV-2), responsável pelo COVID-19.

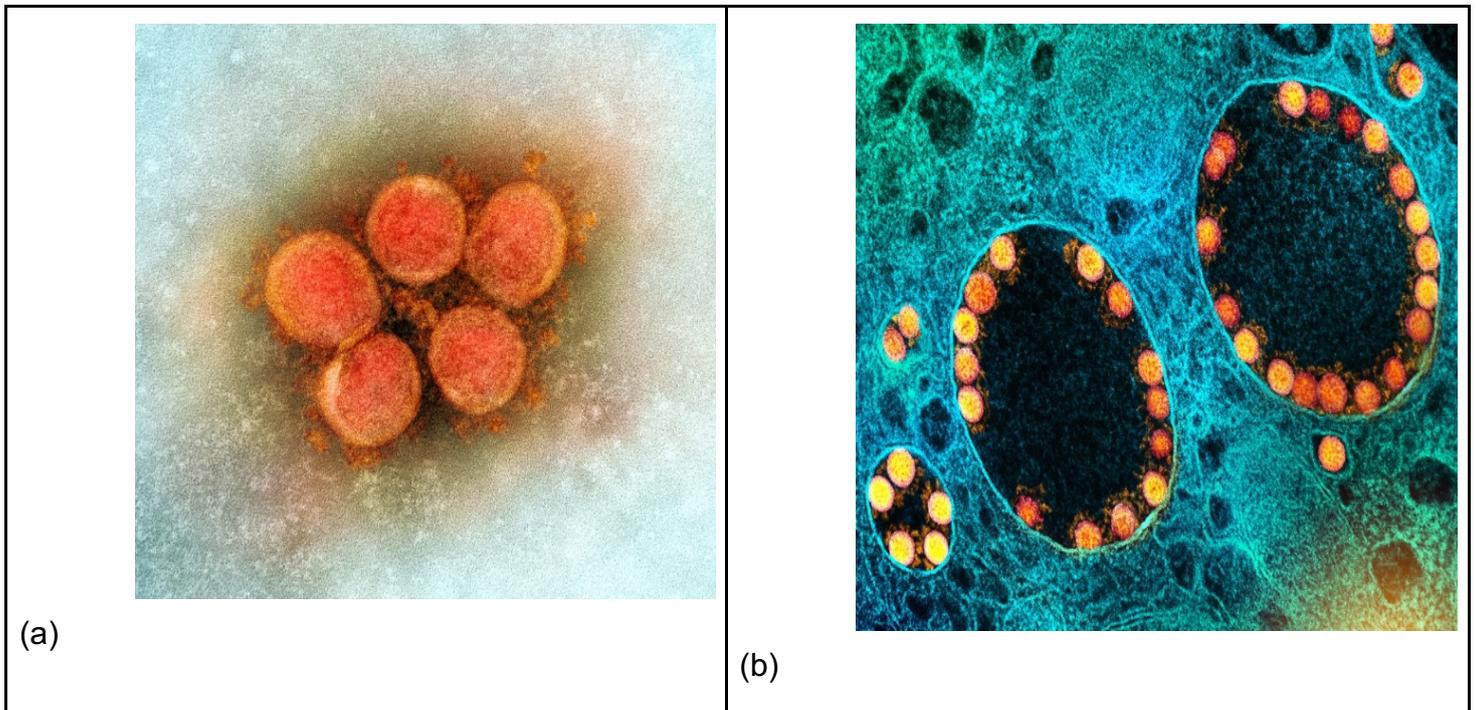
1.1 SARS-COV-2

No ano de 2020 a população mundial foi acometida pela pandemia causada pelo SARS-CoV-2 (figura 5) de alta transmissão e mortalidade. O coronavírus

pertence à família *Coronaviridae*, dos retrovírus, cujas espécies causam infecção respiratória em mamíferos, como morcegos, camelos e civetas de palma mascaradas, e em espécies aviárias, com grande capacidade de sofrer mutações (WIT *et al.*, 2016).

A figura 5(a) mostra o novo coronavírus SARS-CoV-2, em micrografia eletrônica de transmissão de partículas do vírus SARS-CoV-2 (variante B.1.1.7 do Reino Unido), isoladas de uma amostra de paciente e cultivadas em cultura de células. Enquanto que a figura 3(b) apresenta micrografia eletrônica de transmissão de partículas do vírus SARS-CoV-2 dentro de endossomos de uma célula epitelial olfativa nasal fortemente infectada (NIAD-RML, 2020).

– Figura 5. SARS-CoV-2



Fonte: NIAID-RML (2020).

O vírus se disseminou de forma extremamente rápida no organismo humano, causando um quadro respiratório agudo, caracterizado por sensação febril ou febre, mesmo que relatada, acompanhada de tosse ou dor de garganta ou coriza ou dificuldade respiratória do indivíduo, em alguns casos pode ser assintomática. Em idosos e indivíduos imunocomprometidos, as infecções são mais significativas pelo coronavírus, e podem causar uma pneumonia grave, levando o paciente a óbito. A falta de tratamento imediato da doença por coronavírus 2019 (COVID-19) no ano de

2020, resultou em diversas mudanças no cotidiano mundial, principalmente quando trata-se de saúde, pelo fato de que a única possibilidade em relação a doença era a prevenção utilizando álcool 70%, máscara e isolamento social (ISER *et al.*, 2020; SHARMA; AHMAD FAROUK; LAL, 2021).

Como o SARS-CoV-2 resultou em uma pandemia, com um surto generalizado de COVID-19 em todo o mundo, demandou grande necessidade da detecção rápida, barata e precisa do vírus em indivíduos infectados. Pacientes com suspeita da doença admitidos em hospitais geralmente são obrigados a fornecer amostras biológicas, como amostras de escarro/trato respiratório inferior, swabs nasofaríngeos, amostras de sangue e fecais, para fins de diagnóstico (RAMANATHAN *et al.*, 2020).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) atualiza continuamente o padrão ouro para testes de COVID-19 à medida que técnicas mais robustas estão sendo desenvolvidas para o diagnóstico da infecção. Em geral, a primeira linha de triagem envolve a detecção de material genômico viral por meio de reação em cadeia da polimerase de transcrição reversa (RT-PCR), seguida de testes radiológicos e sorológicos complementares (OMS, 2020; CORMAN *et al.* 2020).

Devido à gravidade da doença, começaram uma corrida contra o tempo para o desenvolvimento de diversas vacinas, sendo estas aprovadas pela OMS para uso emergencial, em 31 de dezembro de 2020, tornando o imunizante da Pfizer/BioNTech o primeiro a receber a validação de emergência da OMS desde o início do surto (OMS, 2020).

Estudos no cenário real em diversas partes do mundo, mostraram que as vacinas aprovadas apresentaram alta eficácia na prevenção da COVID-19 sintomática, hospitalização, doença grave e morte, isso demonstra a necessidade da vacinação completa de acordo com o cronograma padrão para atingir uma cobertura vacinal satisfatória acima de 90%. Contudo, a vacinação não pode eliminar o risco de infecção, medidas preventivas e de controle devem ser levadas a sério, especialmente para grupos de alto risco (ZHENG *et al.*, 2021).

Enquanto não havia aprovação de vacinas para uso emergencial, foram utilizados medicamentos para cuidar das manifestações, dentre eles os corticoides, como a dexametasona. Tem sido relatado que a administração de medicamentos em conjunto com a debilitação imunológica dos pacientes poderia ter contribuído para um

aumento na ocorrência das mucormicoses em pessoas infectadas com coronavírus (PARASHER, 2021; FUCHS; PORTUGAL; GONÇALVES, 2021).

O SARS-CoV-2 induz endotelite e trombose microvascular nos leitos vasculares pulmonar e extrapulmonar, o que pode agravar o impacto angioinvasivo da mucormicose que normalmente resulta no infarto dos tecidos infectados. Além disso, o COVID-19 pode causar desregulação imunológica (por exemplo, induzindo linfopenia). Assim, combinado com a imunossupressão induzida por corticoides, pode predispor a uma infecção oportunista, como a mucormicose (KARIMI-GALOUGAHI; ARASTOU; HASELI, 2021).

De acordo com Pal *et al.* (2021), uma revisão sistemática realizada com 30 relatos de casos/série, reunindo dados recuperados de 99 pacientes, sugeriu que há um alto índice de suspeita de mucormicose associada à COVID-19 (MAC), devendo-se ter cuidado extra, especialmente nos primeiros 15 dias após o diagnóstico de COVID-19. A maioria dos casos foram relatados na Índia e apresentaram uma história subjacente de *diabetes mellitus*, receberam glicocorticoides, como a dexametasona, durante o tratamento da COVID-19, exigindo assim o uso criterioso deste medicamento. Os pacientes com MAC apresentaram uma alta taxa de mortalidade, mesmo com a realização de cirurgia adjuvante, além da terapia antifúngica (PAL *et al.*, 2021).

2 JUSTIFICATIVA

Com o surgimento da pandemia da COVID-19 causada pelo vírus SARS-CoV-2, foi observado que a doença representava um risco maior para um determinado grupo de pessoas, que apresentavam determinadas comorbidades ou eram imunodeprimidas. Muitos pacientes utilizavam corticoides em altas doses e por tempo prolongado, o que poderia prejudicar funções imunológicas de defesa como a fagocitose e a morte intracelular de vários microrganismos como os *Mucorales*, dessa forma favorecendo a ocorrência de infecções oportunistas por esses agentes.

Um estudo realizado no Hospital Fortis, Mulund em Mumbai na Índia, um centro de atendimento terciário com uma unidade de terapia intensiva terciária específica para COVID-19 recebeu um total de 5.248 pacientes com COVID-19 que foram admitidos entre março de 2020 e maio de 2021, dos quais 1.027 estavam na

UTI e 4.221 nas enfermarias. Dos pacientes admitidos na UTI, 915 receberam corticoides e 417 tinham *diabetes* como comorbidade existente, porém nenhum caso de mucormicose foi relatado durante a permanência no hospital e durante o acompanhamento imediato. Com isto, demonstram que uma adesão estrita ao protocolo de corticoides de baixa dose, juntamente com o rigoroso controle glicêmico, ajudou a eliminar o risco e a incidência de mucormicose em um hospital terciário dedicado à COVID-19 (MULAKAVALUPIL *et al.*, 2021).

Outro aspecto também importante no cenário atual de pandemia do COVID-19, assim como anterior a ele, é a prevalência de *diabetes mellitus*, considerada como uma das principais morbidades que favorecem a ocorrência de mucormicose (PRAKASH; CHAKRABARTI, 2019).

No ano de 2020 a Federação internacional de diabetes estimou que 9,3% de adultos de 20-79 anos (463 milhões de pessoas) viviam com diabetes e em 2021 ainda de acordo com a federação internacional de diabetes, 537 milhões de adultos estão vivendo com diabetes no mundo. Saeedi e colaboradores relataram projeções de casos de diabetes para 2030 e 2045, onde é visto um aumento de 10,2% cerca de 578 milhões de pessoas até 2030 e 10,9% cerca de 700 milhões de pessoas até o ano de 2045, valores comparados com estimativa do ano de 2019 com o total de 463 milhões da população adulta, representando 9,3% (SAEEDI *et al.*, 2019).

Assim, um conhecimento maior de infecções fúngicas oportunistas como a mucormicose, que é uma infecção fúngica negligenciada e de difícil diagnóstico, especialmente no contexto da coinfeção pelo vírus SARS-CoV-2, vai permitir que o profissional envolvido no seu diagnóstico possa definir melhor as ferramentas laboratoriais adequadas para esta finalidade, assim estabelecimento de medidas terapêuticas, profiláticas e preventivas para esta micose.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Realizar uma revisão bibliográfica narrativa de casos de mucormicoses em pacientes com COVID-19 no período de pandemia.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

-
- Relatar os casos de mucormicoses em pacientes com COVID-19 no Brasil;
- Relatar os casos de mucormicoses em pacientes com COVID-19 no Mundo;
- Descrever os métodos de diagnóstico laboratorial das mucormicoses nos casos relatados;
- Descrever as terapias utilizadas para o seu tratamento da mucormicose neste grupo de pacientes.

4 METODOLOGIA

Para essa revisão narrativa, estudos sobre casos de mucormicoses em pacientes com COVID-19, no Brasil e no Mundo, foram pesquisados nos portais dos periódicos CAPES, Scielo Brasil e PubMed com a delimitação de idiomas em Espanhol, Inglês e Português. O intervalo da pesquisa compreendeu desde o início da pandemia de COVID-19, iniciado em de março de 2020, até junho de 2022. Foram utilizadas as seguintes palavras-chaves e operadores booleanos: mucormicose E COVID-19 e *Mucorales* E COVID-19 utilizadas nas bases periódicos CAPES e Scielo Brasil, *mucormycosis* “AND” COVID-19 e *Mucorales* “AND” COVID-19 utilizadas no portal Pubmed.

Foram incluídos nesta revisão, trabalhos que envolveram publicações relacionadas aos casos clínicos de mucormicoses em pacientes com COVID-19, que envolveram a coleta de amostras para diagnóstico, métodos para diagnóstico laboratorial das espécies de *Mucorales* e seu tratamento.

Foram excluídos desta revisão estudos infecções de outras origens etiológicas que não os *Mucorales* e pacientes com mucormicose, porém sem diagnóstico de COVID-19.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir da revisão dos relatos dos casos, foram encontradas inicialmente 981 publicações nos portais dos periódicos Capes, Scielo Brasil e PubMed com as palavras chaves pré-estabelecidas. Destas, foram selecionadas 24 publicações que apresentavam o texto na íntegra, em língua portuguesa, inglesa ou espanhola, atendendo a todos os critérios de inclusão, métodos diagnósticos, procedimentos terapêuticos utilizados no tratamento e susceptibilidade antifúngica, relacionada aos casos de mucormicose em pacientes com COVID-19, onde a literatura mais antiga consultada foi do ano de 2020 e a mais recente de 2022.

Dos 24 artigos apresentados, 13 relatos ocorreram na América. Destes, nove foram relatados nos Estados Unidos, três no Brasil e um no Peru. Outros sete foram relatados na Ásia e Oceania, sendo quatro localizados na Índia e três no Irã. Por fim, quatro relatos foram descritos na Europa, sendo um na Itália, dois na França e um na Áustria (fig. 6), com um total de 212 casos de mucormicose em pacientes com diagnóstico positivo para COVID-19, com o artigo 4 relatado na Ásia sendo um estudo multicêntrico.

É visto na revisão de JEONG *et al.*, 2019, 851 casos no período de janeiro de 2000 a janeiro de 2017 de mucormicose não associada a COVID-19, 851 casos fornecem uma indicação de que a carga da doença é maior na Europa do que na Ásia, pois eles relataram 34% na Europa, seguidos pela Ásia (31%) e América do Norte ou Sul (28%), África (3%), Austrália e Nova Zelândia (3%). Porém os dados contrários podem ser por subnotificações ocorridas neste período do estudo em países asiáticos, pois é visto um número crescente de casos (PRAKASH *et al.*, 2019).

Figura 6 - Artigos por continente.



Fonte: Elaborado pelo autor.

Em relação ao gênero dos pacientes, houve uma predominância do gênero masculino, que apresentou 176 pacientes, em relação ao gênero feminino, com 44 pacientes.

A faixa etária se mostrou variável, porém com média de, aproximadamente, 59 anos para o sexo masculino, já no grupo do sexo feminino, a média de idade foi de 47 anos.

Nota-se que, dentre os casos analisados, observa-se comorbidades em comum. Embora existam pacientes que não apresentam comorbidades, como observado em dois indivíduos, 128 apresentavam diabetes *mellitus*, quando se trata da diabetes, principalmente quando não está controlada ou descoberta durante a internação, pois a hiperglicemia está bem relacionada ao desenvolvimento de fungos, pois utilizam glicose como fonte de carbono para os seus processos metabólicos (QADRI *et al.*, 2021).

Na presença de hiperglicemia e pH baixo, que é encontrado em pacientes com cetoacidose diabética (CAD), os fagócitos mostram-se disfuncionais, têm

quimiotaxia prejudicada e morte intracelular por mecanismos oxidativos e não oxidativos (IBRAHIM *et al.*, 2012)

A hipertensão arterial foi a segunda comorbidade mais vista contabilizando sete casos hipertensão arterial. Dentre as comorbidades, dez pacientes evoluíram com recuperação total se recuperando totalmente ou realizando tratamento continuado da mucormicose. No caso da *diabetes mellitus* dez pacientes tiveram sucesso e dois continuaram tratamento.

Os sinais e sintomas mais observados foram dor facial, dor ocular, obstrução nasal, edema, mal-estar, proptose, quemose, celulite periorbitária e restrição de olhar medial. Já, na análise do artigo multicêntrico, esses se diferiram, onde os sintomas mais comuns foram dor de dente e afrouxamento dos dentes, porém, como se trata de mucormicose em pacientes com COVID-19, pode haver algumas diferenças, na mucormicose sem a COVID-19.

O uso de corticoides foi observado em 165 casos, compondo um número significativo de pacientes, não sendo recomendados para casos leves de COVID-19 e não devendo se utilizar doses elevadas, visto que o mesmo agrava o estado do paciente por conta de a sua função inibitória para citocinas inflamatórias e, com isto, levando a imunossupressão do paciente.

Nos protocolos de diagnósticos recomendados para que seja confirmada a mucormicose, estão a cultura, exame microscópico direto e histopatológico. Em exames microscópicos, utiliza-se amostra de tecidos, aspirados abrangendo subcutâneo, ganglionar, cerebral, pulmonar, mucosa ou outro, é feita uma lâmina podendo ser clarificada com KOH ou outro clarificante, podendo assim visualizar o aspecto morfológico que é interpretado como mucormicose a presença de hifas irregulares, largas e cenocíticas. É feita cultura da amostra utilizando os meios, ágar Sabouraud e meio BHI sendo não seletivo, onde o crescimento é rápido <72h a 25 °C, na cultura é visto crescimento de colônias algodoadas. O exame histopatológico é realizado com espécimes retiradas durante cirurgias de desbridamentos (ANVISA, 2013). Com isto, podem-se diagnosticar fungos da Ordem *Mucorales* e, para identificá-los em nível de espécie, pode-se utilizar MALD TOF e QPCR como visto nos artigos dois e três da África, Europa e Oceania.

Uma das dificuldades encontradas em alguns casos como nos artigos dois e 10 da América, um e quatro da África, Europa e Oceania, e no artigo três da Ásia, onde exames inicialmente foram negativos para fungos, e em uma segunda ou terceira tentativa os exames foram sugestivos ou confirmatórios para *Mucorales*. Entretanto, como a mucormicose tem uma rápida evolução, seria necessária uma confirmação mais ágil e precisa.

Em 156 dos 212 casos foram vistas hifas asseptadas largas no exame microscópico direto, sendo que em 115 deles, foram identificadas espécies da Ordem *Mucorales* como *Rhizopus* spp., *Rhizopus microsporus*, *Rhizopus arrhizus*, *Rhizopus azygosporus*, *Lichtheimia corymbifera*, *Rhizomucor pusillus* e *Apophysomyces variabilis*. Além dos exames citados foram também realizados qPCR e MALDI-TOF MS.

Espécies do gênero *Rhizopus*, como *Rhizopus arrhizus* e *Rhizopus microsporus* foram as mais frequentes. Na revisão global de Jeong *et al* 2019 *Rhizopus* spp., *Lichtheimia* spp. e *Mucor* spp. foram responsáveis por 75% de todos os casos sendo que *Rhizopus arrhizus* (anteriormente *Rhizopus oryzae*) foi a espécie mais frequente, com isto, demonstrando que essas espécies são também as mais recorrentes em casos de mucormicose sem COVID-19.

Além dos exames de diagnóstico citados, ainda é possível utilizar tomografia computadorizada e ressonância magnética, que demonstram alguns achados em comum e auxiliam a visualização de danos, como a necrose em seios paranasais, além de permitir a visualização do envolvimento cerebral, como ocorreu em três casos.

A TC pré-operatória com contraste é útil para definir a extensão da lesão, porém, embora a TC sinusal seja a modalidade de imagem preferida para avaliar sinais de invasão, a destruição óssea é frequentemente vista apenas no final do curso da infecção após a ocorrência de necrose de tecidos moles. A ressonância magnética é bastante útil para identificar a extensão intradural e intracraniana, trombose do seio cavernoso e trombose de porções cavernosas da artéria carótida interna. A RM com contraste também pode demonstrar a disseminação perineural da infecção. Embora evidências de infecção de tecidos moles orbitários possam ser vistas em tomografias computadorizadas, a RM é mais sensível para isso. No entanto, os exames de imagem

são inespecíficos para a mucormicose, necessitando quase sempre de evidências histopatológicas de invasão do tecido fúngico (PETRIKKOS *et al.*, 2012).

Como parte do protocolo terapêutico recomendado, a nota ANVISA (Nº 04/2021 - INFECÇÕES FÚNGICAS), descreve os três principais procedimentos para o controle da mucormicose: realizar cirurgia de desbridamento com margem de segurança sempre que o paciente necessitar e for seguro, controlar a doença de base como a diabetes *mellitus* e diminuir a imunossupressão quando possível, assim como efetuar o tratamento imediato em caso de suspeita da doença, com administração de anfotericina B. Altas doses de formulação lipídica de anfotericina B são recomendadas como primeira opção de tratamento. O tratamento medicamentoso segue o seguinte esquema: inicia-se o período de indução com anfotericina B de 5 a 10mg/kg/dia endovenosa por um período de quatro semanas, após o período de indução com altas doses, segue-se o período de consolidação do tratamento com isavuconazol, dose de ataque 200mg 3xdia endovenosa durante 2x dia, seguida de 200mg/dia ou posaconazol dose de 300mg 2x dia endovenosa e no primeiro dia, seguido por 300mg por dia endovenosa, ambos com duração em média de seis semanas.

Em 157 casos, o tratamento antifúngico foi realizado com anfotericina B em altas doses, em 92 casos foram utilizados isavuconazol ou posaconazol e, em três casos o voriconazol. O desbridamento, foi feito em 138 casos sendo associado com uso de antifúngicos.

Em três casos foi vista a necessidade de exenteração orbital onde é feita a retirada da órbita comprometida com o objetivo de impedir a possibilidade de disseminação da mucormicose e necrose para outras partes como o cérebro.

Por fim, a taxa de mortalidade se apresentou elevada, com 70,8%, nos estudos apresentados, e por casos, 212 pacientes foram a óbito. É visto na maior parte dos casos que por conta do seu difícil diagnóstico, onde os sintomas são confundidos com sintomas de COVID-19 e infecções bacterianas, iniciando o tratamento paliativo para a infecção viral com corticoides que afetam a função imunológica devido ao seu bloqueio, e o uso de antibióticos por conta de suspeitas de infecções bacterianas, com isto, a mucormicose acaba se agravando e levando ao óbito.

5.1 MUCORMICOSE E COVID-19 NA AMÉRICA

– BRASIL

Artigo 1

Bolonhez e colaboradores (2022) relataram um caso de um paciente de 65 anos, ocorrido no Hospital Bom Samaritano de Maringá. O paciente havia tido um resultado de RT-PCR positiva para síndrome respiratória aguda grave por coronavírus 2 (SARS-CoV-2) em 20/05/2021. Ele foi admitido no hospital durante três dias, sem necessidade de intubação orotraqueal, fez uso de oxigênio e foi medicado com corticoterapia. Durante o tratamento foi diagnosticado com *diabetes mellitus* descontrolada. No 16º dia da doença evoluiu com quadro álgico em palato e região de zigomático à direita, associado à lesão necrótica em palato duro à direita, foi realizado exame de tomografia computadorizada (TC) de crânio com resultado de imagem hiperdensa em região de seio maxilar e fossa nasal a direita e em região de células etmoidais e, com isto, obteve-se hipótese diagnóstica de mucormicose. A partir da suspeita clínica foi iniciada medicação com anfotericina B pela equipe de infectologia e encaminhado ao centro cirúrgico para desbridamento local com as equipes de oncologia, bucomaxilo facial e otorrinolaringologia. O exame anatomopatológico revelou extensa necrose, com acometimento vascular e abscessos neutrofílicos consistentes com mucormicose, porém não foi possível identificar taxonomicamente o agente. O paciente veio a óbito em 06/07/2021, cerca de dois meses após sua internação. Segundo os autores, o uso de esteroides em combinação com *diabetes* descontrolada pode ter contribuído com o desenvolvimento da mucormicose (BOLONHEZ *et al.*, 2022).

Artigo 2

Barros e colaboradores (2022) relataram o caso de um paciente 73 anos, hiperplasia prostática, admitido no Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo (HSPE - IAMSPE) em abril de 2021, edema e paralisia de hemiface direita, associada à hiperemia conjuntival, com saída de secreção esverdeada, perda de acuidade visual e midríase fixa, com evolução em cinco dias. A filha relatou diagnóstico laboratorial de COVID-19 dez dias antes no início dos sintomas. Ao exame oroscópico, identificou-se lesão enegrecida em palato duro, e à rinoscopia, coágulo em meato comum. No

mapeamento de retina, foi visualizado padrão sugestivo de oclusão arteriolar em olho direito, e na TC de crânio feita foi identificado conteúdos/secreções nos seios etimoidal e maxilar direitos. Foram realizadas cultura e análise anatomopatológica de biópsia do palato duro. Com a suspeita da mucormicose foi iniciado tratamento com anfotericina B lipossomal 5 mg/kg, além de ampicilina e sulbactam, paciente evoluiu a óbito em menos de 72 horas de sua admissão. A cultura confirmou diagnóstico positivo para mucormicose, com identificação de *Rhizopus* sp. Sugeriu-se que *diabetes mellitus* não diagnosticada pode ter contribuído para o agravamento do quadro.

Artigo 3

Do Monte e colaboradores (2020) relataram o caso de um paciente de 86 anos, que foi admitido na sala de emergência em Hospital em São Paulo, com diarreia aguda, tosse, dispneia e febre. O paciente era hipertenso sem outras comorbidades. O paciente foi tratado inicialmente com ceftriaxona, azitromicina, oseltamivir e hidrocortisona, além de cuidados intensivos com vasopressores e ventilação mecânica. Cinco dias após a admissão na UTI, o paciente apresentou melena e anemia grave. O exame físico revelou sensibilidade abdominal leve. Foram administradas três unidades de glóbulos vermelhos e omeprazol. A esofagogastroduodenoscopia revelou duas úlceras gástricas gigantes com detritos necróticos e uma base hemorrágica profunda sem sangramento ativo. O exame anatomopatológico confirmou mucormicose, porém o paciente faleceu uma semana após a internação, antes do diagnóstico. Não foram administrados agentes antifúngicos. Embora houvesse diagnóstico de mucormicose gástrica primária, os autores não puderam definir a exata causa da morte do paciente.

– Quadro 1 - Resumo dos relatos de casos de mucormicose e COVID-19 na América - Brasil.

Artigo	País	Sexo (idade)	Nº de casos	Sinais/Sintomas	Comorbidade s ou fator de risco	Diagnóstico	Tratamento antifúngico	Espécie <i>mucorales</i> isolada	Outros isolados	Evolução
1 (BOLONH EZ <i>et al.</i> , 2022)	Brasil	M (65)	1	Dor no palato e região de zigomático	<i>diabetes mellitus</i>	Exame anatomopato lógico	Anfotericina B e desbridamento local	Não identificado	Não identificado	Óbito
2 (BARROS <i>et al.</i> , 2022)	Brasil	M (73)	1	Edema e paralisia de hemiface, hiperemia conjuntival com secreção esverdeada, perda de acuidade visual e midríase fixa	Hiperplasia prostática e <i>diabetes mellitus</i> não diagnosticada	Cultura e análise anatomopato lógica	Anfotericina B, ampicilina + sulbactam.	<i>Rhizopus</i> sp.	Não identificado	Óbito
3 (DO MONTE <i>et</i> <i>al.</i> , 2020)	Brasil	M (86)	1	Hipertensão arterial Diarreia aguda, tosse, dispneia, febre, melena	Hipertensão arterial	Exame anatomopato lógico	Não tratado com antifúngicos	Não identificado	Não identificado	Óbito

Notas: F – sexo feminino; M – sexo masculino; *Número de pacientes por sexo.
Fonte: Elaborado pelo autor.

PERU

Artigo 1

Ponce-Rosas e colaboradores (2022) relataram o caso de uma paciente de 66 anos com histórico de *diabetes mellitus* mal controlada sendo admitida em um hospital no Peru. Duas semanas antes foi diagnosticada com COVID-19 por RT-PCR, relatou que estava com cefaleia por dez dias, e se automedicou com dexametasona 8mg diariamente por 10 dias. Teve infecção leve com dor de garganta, dor de cabeça, fadiga, dores musculares e outros sintomas, mas sem dispneia, tosse ou febre. Recebeu tratamento sintomático em sua casa sem suplementação de oxigênio, mas quatro dias antes da admissão a paciente notou uma lesão violácea no palato e começou a desenvolver fadiga e confusão acentuada. Nos dias seguintes, exame físico demonstrou estado mental alterado, seu exame oftalmológico do olho esquerdo não apresentava percepção luminosa e havia quemose e proptose leve. O exame revelou tecido necrótico e erosão do septo nasal, edema com necrose na mucosa de ambos os cornetos nasais e paredes laterais da cavidade nasal, foi visto também escara negra no palato duro. Exames laboratoriais demonstraram neutrofilia, hiperglicemia, acidose metabólica. Radiografia do tórax mostrou opacidade pulmonares bilaterais predominante na zona inferior esquerda, compatível com pneumonia e a tomográfica computadorizada mostrou pequenas áreas multifocais de consolidações e opacidades oculares associadas a algumas áreas em vidro fosco no lobo inferior esquerdo, a TC dos seios paranasais mostrou espessamento da mucosa dos seios maxilares bilaterais, bem como dos seios frontais, etmoidal e esfenoidal. Foi feito tratamento com vancomicina e piperacilina tazobactam para suspeita de pansinusite bacteriana e isavuconazol 200mg por via intravenosa (IV) como dose de ataque posterior a 200 mg via oral (VO) diariamente para infecção fúngica invasiva presumida, pois anfotericina B não estava disponível. Foi encaminhada para desbridamento realizando ressecção do septo nasal, antrostomia do seio etmoidal e maxilectomia. As culturas sinusais foram positivas para *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente, e exame histopatológico revelou hifas largas não septadas com ramificação em ângulo reto compatível com mucormicose, com uma ressonância magnética (RM) feita após desbridamento foi vista invasão orbitária e envolvimento

do sistema nervoso central (SNC), sendo compatível com micose invasiva. Nos dias seguintes ao desbridamento, a paciente apresentou melhora significativa e após três meses de acompanhamento recebeu alta com terapia antifúngica com isavuconazol e drenagem manual semanal com lavagem e desbridamento de tecidos necróticos residuais ou recorrentes. Durante dez meses recebeu tratamento com isavuconazol sem efeitos colaterais, e atualmente passa por avaliações ambulatoriais periódicas para garantir a total erradicação da doença.

– MÉXICO

Artigo 2

Waizel-Haiat e colaboradores (2021) relataram o caso de uma paciente de 24 anos com histórico de obesidade, apresentou-se ao pronto socorro de um centro de atendimento da cidade do México com insuficiência respiratória e saturação de oxigênio de 80%. Família relatou que a paciente sentiu dor na região média da face esquerda seis dias antes, e dois dias depois desenvolveu edema progressivo da pálpebra esquerda e hipoestesia maxilar. O médico da atenção primária suspeitou de infecção, iniciou tratamento com antibióticos orais amoxicilina-clavulanato 875/125 mg duas vezes ao dia levando a remissão parcial da dor. Nos dias subsequentes continuou com progressão do edema de partes moles, sendo encaminhada para um centro para ter um protocolo de estudo estendido e manejo. A TC com contraste de cabeça e tórax revelou edema de partes moles do corneto inferior esquerda e espessamento da mucosa dos seios maxilar, etmoidal e esfenoidal do lado ipsilateral, as estruturas periorbitárias e médio-faciais do lado esquerdo também apresentavam edema de partes moles, com proptose associada. A TC do tórax revelou áreas múltiplas com densidade aumentada em vidro fosco com distribuição bilateral difusa com predomínio periférico coexistente com consolidação em lobos inferiores e espessamento septal intralobular. Após estes resultados, o diagnóstico inicial foi de rinossinusite complicada de provável origem fúngica, com agravantes de cetoacidose diabética grave, *diabetes mellitus*, acidose metabólica grave e pneumonia atípica por COVID-19. Iniciado tratamento com imipenem/nimezulida e anfotericina B. O exame direto foi repetido por suspeita de falso negativo, confirmando o diagnóstico na

amostra seguinte com nova cultura em meio Sabouraud isolando *Lichteimia* (*Absidia*) e COVID-19 foi confirmada por RT-PCR do líquido broncoalveolar. Apesar do tratamento, a paciente teve uma evolução desfavorável com cetoacidose e ventilação mecânica associada com lesão renal aguda agregada por coagulopatia intravascular disseminada, impossibilitando tratamento cirúrgico e falecendo por choque séptico não responsivo.

– ESTADOS UNIDOS

Artigo 3

Khatri e colaboradores (2020) relataram o caso de um paciente de 68 anos que havia sido submetido a um transplante cardíaco em fevereiro de 2020. Houve complicação pós-operatória que se resolveu antes de receber alta. Dois meses depois foi readmitido na unidade de saúde com queixa de tosse não produtiva, com febre, sintomas respiratórios, e diarreia não sanguinolenta há uma semana. O diagnóstico de COVID-19 foi realizado por RT-PCR. O paciente necessitou de intubação e ventilação mecânica, hemodiálise. Além disso, foi reportado que ele apresentava infecções recorrentes por *Enterococcus faecium* resistente à vancomicina, infecção da esternal por *Klebsiella variicola*, e bacteremia por espécies de *Staphylococcus* coagulase-negativo. O paciente necessitou desbridamento da ferida esternal com reconstrução com retalhos do músculo peitoral maior. Três meses após sua admissão, foi observado descoloração da pele, arroxeadas com edema flutuante na axila direita, local de inserção de cateter. A TC de tórax revelou uma coleção líquida ao longo da parede torácica anterior superior direito, com extensas alterações inflamatórias na parede torácica e tecidos adjacentes. As culturas do material coletado demonstraram hifas cenocíticas/asseptadas largas. O paciente iniciou tratamento com anfotericina B lipossomal e posaconazol de liberação retardada. O fungo foi identificado como *Rhizopus microsporus*. Paciente foi submetido a desbridamento da cavidade torácica, após desbridamento da ferida externa operatória observaram crescimento de *Rhizopus microsporus*. Seu quadro piorou devido às complicações por infecções bacterianas e desenvolvimento de úlceras de decúbito sacral, falecendo no 175º dia de internação.

– ESTADOS UNIDOS

Artigo 4

Alekseyev e colaboradores (2021) fizeram o relato do caso de um paciente de 41 anos com histórico de *diabetes mellitus*, que deu entrada em um hospital localizado nos Estados Unidos, com sintomatologia de perda de paladar e tosse durante uma semana, ainda se queixou de dor profunda no nariz que irradiava para garganta. Foi examinada a cavidade oral e visto uma escara negra no palato. A radiografia do tórax revelou atelectasia e pneumonia nos lobos esquerdos mais do que nos lobos direitos. Uma TC de tórax, mostrou pulmão bilateral periférico infiltrado e sinusite crônica. O RT-PCR foi positivo para COVID-19. O tratamento foi iniciado com esteroides e hidroxicloroquina, e o paciente apresentava cetoacidose diabética (CAD). Após estabilização foi transferido para a unidade onde relatou o caso, e iniciou tratamento com cefepima e anfotericina B. Foi realizado desbridamento e suspeitou-se de mucormicose. A TC e RM mostraram extensão da doença para os seios de abscesso intracraniano na fossa infratemporal com realce do seio cavernoso. Foi realizada a segunda cirurgia de desbridamento após uma semana da primeira cirurgia, onde revelou crostas disseminadas na cavidade, extensas granulações e alguma mucosa saudável foram observadas envolvendo as bordas dos septos nasais, antrostomia maxilar e seio esfenoidal. Após a limpeza das lesões e desbridamentos ele continuou monoterapia com anfotericina B complexada com dois fosfolipídios IV e heparina IV. Depois de duas semanas, passou pelo desbridamento final. A mucormicose e pneumonia por COVID-19 foram totalmente resolvidos e recebeu alta, e para complementar a terapia foi usado coumadin e anfotericina B complexada com dois fosfolipídios IV.

– ESTADOS UNIDOS

Artigo 5

Dallailzadeha e colaboradores (2021) relataram dois casos de mucormicose associada à COVID-19. O primeiro um paciente de 36 anos portador de *diabetes mellitus* com CAD, procurou um centro de atendimento de saúde não terciário nos Estados Unidos, devido a um edema facial esquerdo e sinusite. O tratamento inicial

foi feito com antibióticos orais e corticosteroides. O teste rápido foi positivo para COVID-19, foi então intubado e transferido para a instituição que relatou o caso. Na RM foi observada invasão fúngica em toda cavidade nasossinusal esquerda. A radiografia de tórax demonstrou opacidades perihilares e basais bilaterais relacionadas à pneumonite por COVID-19. Por conta do mau prognóstico e rápido declínio, o desbridamento foi adiado e foi iniciado anfotericina B IV, isovuconazol e micafungina por suspeita de mucormicose, ainda tratado com remdesivir sem corticosteroides IV para pneumonite por COVID-19. Sem melhoras, foi transferido para os cuidados da família com perda de segmento do caso. O Segundo caso relatado de um paciente de 48 anos, portador de *diabetes mellitus* tipo dois admitido em um centro de atendimento com pneumonite por COVID-19. Apesar de ser tratado com remdesivir acabou desenvolvendo síndrome do desconforto respiratório agudo e posteriormente cetoacidose diabética. No sexto dia apresentou edema periorbitário direito com secreção purulenta, a TC demonstrou sinusite fúngica invasiva sem envolvimento intracraniano. A cultura realizada com o material coletado revelou *Rhizopus* spp. foi tratado com anfotericina B IV por três semanas antes da transferência para a unidade que relatou o caso, o exame oftalmológico inicial na transferência demonstrou proptose do olho direito, escara da pálpebra superior direita e equimose conjuntival. Na RM com contraste viu-se invasão fúngica da cavidade nasossinusal direita e base anterior do crânio estendendo-se aos lobos frontais. Devido ao prognóstico ruim, o desbridamento foi adiado e o paciente continuou o tratamento com anfotericina e isovuconazol, no décimo sexto dia foi transferido da instituição para os cuidados da família levando a perda de seguimento do caso.

– ESTADOS UNIDOS

Artigo 6

Werthman-ehrenreich e colaboradores (2020) apresentaram o caso de uma paciente de 33 anos com história médica de hipertensão e asma, se apresentou a um pronto socorro localizado nos Estados Unidos, devido ao estado mental alterado. Dois dias antes de se apresentar estava com sintomas de vômito, tosse e falta de ar. Foi observada uma aptose do olho esquerdo com proptose, exame nasal foi normal, porém as mucosas estavam secas e o palato apresentava secreções marrons com

aparência seca. A TC de crânio, face e órbitas, mostrou espessamento moderado bilateral da mucosa do seio maxilar, assim como espessamento da mucosa do seio etmoidal e opacificação da mucosa das unidades ostiomeatais. Foi feito swab nasal para cultura e a paciente foi admitida na Unidade de Terapia Intensiva Médica. Foi administrada anfotericina B para cobertura de possível mucormicose e a paciente foi levada para cirurgia de desbridamento sinusial. A cultura foi positiva para *Staphylococcus aureus* e elementos fúngicos, incluindo hifas e leveduras, e a cultura fúngica revelou mucormicose, sem a identificação do agente fúngico. A RM obtida na UTI demonstrou extensa anormalidade de sinal multifocal com edema e evidência de isquemia e infarto, esses achados foram suspeitos para invasão rino-orbital-cerebral de mucormicose. No dia 24 da hospitalização foi repetida a RM do cérebro e viu-se evolução do edema cerebral para múltiplas coleções de fluido complexo encapsulado predominantemente na região bifrontal suspeita para mucormicose invasiva. O Setor de Neurocirurgia foi consultado para uma possível intervenção cirúrgica, mas a família decidiu por confortar a paciente devido ao mau prognóstico, e a paciente veio a óbito no 26º dia de internação.

– ESTADOS UNIDOS

Artigo 7

Placik; Taylor; Wnuk (2020) relataram caso de um paciente com 49 que deu entrada em uma unidade de saúde localizada nos Estados Unidos com febre, tosse e falta de ar que perdurava uma semana, saturação de oxigênio em 70%, a radiografia revelou opacidades irregulares nos pulmões. Foi admitido por insuficiência respiratória hipóxica aguda secundária e com diagnóstico de COVID-19 por RT-PCR. Iniciou-se tratamento com antibióticos empíricos com ceftriaxona e azitromicina, heparina molecular, esteroides com dexametasona e terapia antiviral com remdesivir. O paciente foi diagnosticado com um pneumotórax, e foi transferido para unidade de terapia intensiva (UTI) por piora do estado respiratório. A terapia com antibiótico foi ampliada e terapia anti-inflamatória foi continuada com dexametasona, na TC de tórax notou um processo bolhoso cheio de ar no lobo superior direito posterior com suspeita de fístula broncopulmonar. Foi realizada toracotomia invasiva, observando-se uma grande fistula broncopleural do lobo superior direito com empiema necrótico. A área

foi reparada e os espécimes intraoperatórios enviados para avaliação patológica. As culturas demonstraram um provável fungo *Mucorales*. Com isto, iniciou-se tratamento com anfotericina B. Após 21 dias de internação, sete dias de ventilação mecânica e cinco dias de pós-operatório, o paciente teve piora da insuficiência respiratória e choque séptico. A análise microbiológica das amostras revelou *Rhizopus* sp., porém paciente veio a óbito quatro dias antes do diagnóstico.

– MÉXICO

Artigo 8

Mekonnen e colaboradores (2021) relatam caso de um homem de 60 anos com histórico de diabetes insulino-dependente mal controlado, asma, hipertensão e informou recente viagem ao México, onde foi a um pronto socorro com dispneia e hipóxia, onde testou negativo e recebeu alta com diagnóstico de bronquite e tratado com antibióticos e oxigênio domiciliar. Após uma semana, apresentou piora nos sintomas e testou positivo para COVID-19. Foi transferido para Universidade da Califórnia para nível mais alto de atendimento para COVID-19. No dia seguinte, apresentou proeminência no olho direito, na angiotomografia computadorizada do encéfalo, órbitas e pescoço foi observada proptose do globo direito com encalhamento assimétrico de gordura na barra retrotubular e extensa opacificação dos seios maxilares, etmoidal e frontal direitos. Os achados clínicos e radiográficos foram suspeitos de rinosinusite fúngica invasiva aguda com envolvimento orbitário, a cultura e biopsia de tecido intranasal foram realizadas por endoscopia nasal no segundo dia de internação. O paciente iniciou tratamento com vancomicina e cefepima IV, e anfotericina B lipossomal. A cultura de fungo resultou crescimento de espécies *Rhizopus*. Houve complicações nas órbitas, na órbita direita foi realizada uma série de três injeções retrotubulares diárias de anfotericina B lipossomal, e simultaneamente 10 dias de dexametasona por dia, e uma dose única de plasma coalescente como tratamento para COVID-19. No dia 10 de internação, paciente apresentou melhora do quadro respiratório podendo realizar o desbridamento cirúrgico endoscópico. Posteriormente, o tratamento com anfotericina B lipossomal foi substituído por posaconazol devido à lesão renal aguda. Seu estado de saúde continuou a declinar, vindo a óbito devido a COVID-19 no dia trinta e um da internação.

– ESTADOS UNIDOS

Artigo 9

Johnson e colaboradores (2021) relataram o caso de um paciente de 79 anos, encontrado confuso em sua casa, foi levado para o departamento de emergência localizado nos Estados Unidos. Nos últimos 10 dias teve febre, calafrios, tosse seca e pior da falta de ar, sendo portador de *diabetes mellitus* e hipertensão. O teste RT-PCR foi positivo para COVID-19, a radiografia de tórax mostrou infiltrados bibasilares irregulares, e a TC de tórax revelou opacidades em vidro fosco bilaterais moderados e infiltrados. O paciente foi internado na UTI para monitoramento respiratório, após tratamento com ceftriaxona, azitromicina e remdesivir no sexto dia seu estado respiratório piorou e foi intubado. Foi diagnosticado com pneumonia por *Staphylococcus aureus* resistente a metciclina e *Klebsiella pneumoniae*. No dia treze, foi coletado lavado broncoalveolar (LBA) e observadas secreções respiratórias espessas e espumosas, no dia quatorze a cultura LBA cresceu fungo do gênero *Aspergillus*. Hifas septadas hialinas e cabeças de conídeos característicos foram vistos na imagem microscópica do espécime de LBA, com isto, iniciou-se tratamento antifúngico com voriconazol IV 200 mg duas vezes ao dia. A cultura do fungo foi enviada para laboratório externo de referência para identificação, no entanto um segundo fungo cresceu na cultura e apresentava hifas pauciseptadas, foi também enviado para identificação. No dia dezenove foi feita repetição da TC de tórax e revelou extensa pneumonia bilateral e novo desenvolvimento de cavitações bilaterais do lobo superior. Tratamento antifúngico alterado para anfotericina B lipossomal (L-Amb) 400 mg por dia por suspeita de mucormicose pulmonar. No dia 29 foram identificados *Rhizopus arrhizus* e *Aspergillus fumigatus* por exame microscópico com preparação de hidróxido de potássio, cultura e isolamento de LBA no laboratório externo, indicando a presença de provável aspergilose pulmonar e possível mucormicose. No escarro semanal foi positivo para ambos organismos e no dia 36 o paciente permaneceu em suporte ventilatório, continuou tratamento com anfotericina B lipossomal e recebeu alta com transferência para uma unidade de cuidados agudos de longa duração.

– ESTADOS UNIDOS

Artigo 10

Kanwar e colaboradores (2021) relataram o caso de um paciente de 56 anos com doença renal terminal em hemodiálise. Em novembro de 2020 ele teve RT-PCR positivo para COVID-19, porém estava assintomático. Quatro dias após o resultado, foi hospitalizado em uma unidade de saúde nos Estados Unidos por conta de fadiga e falta de ar, foi tratado por cinco dias de metilprednisona, dose única de tocilizumab e uma unidade de plasma convalescente. A cultura de sangue realizada na admissão foi negativa para bactéria e fungos, ainda o paciente não tinha tosse com escarro para realizar cultura. Recebeu alta sete dias depois, porém cinco dias após a alta foi readmitido com falta de ar e hemoptise com fadiga generalizada, realizou radiografia de tórax aumento da densidade do espaço aéreo em ambos os pulmões e derrame pleural. Foi feito outro teste RT-PCR que positivou, começando tratamento com vancomicina e piperaciclina-tazobactam para a preocupação associada a pneumonia. Cultura de sangue e escarro obtidas antes do início da terapia antibiótica deram negativo, porém uma repetição da amostra de escarro revelou elementos de fungo filamentosos e a cultura foi enviada para o laboratório clínico de Mayo para identificação sendo positivo pelo método MALDI-TOF para *Rhizopus azygosporus*, com isto, anfotericina B lipossomal começou a ser administrada e a medicação antibacteriana foi descontinuada. TC de tórax mostraram infiltrados irregulares em vidro fosco e um derrame pleural loculado moderado do lado direito com pneumonia cavitária lateral. Paciente teve uma piora do quadro clínico e uma parada cardíaca, vindo a óbito 29 dias após a internação.

– Quadro 2 - Resumo dos relatos de casos de mucormicose e COVID-19 na América.

Artigo	País	Sexo (idade)	Nº de casos	Sinais/Sintomas	Comorbidades ou fator de risco	Diagnóstico	Tratamento mucormicose	Espécie isolada	Outros isolados	Evolução
1 (PONC E- ROSAS <i>et al.</i> , 2022)	Peru	F (66)	1	<i>Diabetes mellitus</i> descontrolada	Lesão violácea no palato e confusão acentuada.	Cultura, exame histopatológico	Isavuconazol 200mg IV Desbridamento	Não identificada	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Em tratamento
2 (WAIZE L-HAIAT <i>et al.</i> , 2021)	México	F (24)	1	Cetoacidose diabética grave, <i>diabetes mellitus</i> , acidose metabólica grave	Dor na região media da face, edema progressivo da pálpebra e hipoestesia maxilar	Cultura em meio Sabouraud	Anfotericina B	<i>Lichteimia Absidia</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Enterobacter cloacae</i> e <i>Enterococcus faecalis</i>	Óbito
3 (KHATR I <i>et al.</i> , 2020)	EUA	M (68)	1	Transplantado	Diarreia não sanguinolenta, descoloração da pele, arroxeadada com edema	Cultura	Anfotericina B lipossomal, posaconazol e desbridamento	<i>Rhizopus microsporus</i>	<i>Aspergillus</i>	Óbito

					flutuante na axila direita					
4 (ALEKS EYEVA; DIDENKO; CHAUDHRY, 2021)	EUA	M (41)	1	<i>Diabetes melitus</i> com cetoacidose diabética (CAD)	Dor profunda no nariz que irradiava para garganta	-	Desbridamento e anfotericina B complexada com dois fosfolípidios.	Não identificada	Não identificado	Em tratamento
5 (DALLAZADE HA <i>et al.</i> , 2021)	EUA	Caso 1: M (36) Caso 2: M (48)	2	Caso 1: <i>diabetes mellitus</i> Caso 2: <i>diabetes mellitus</i>	Caso 1: edema facial esquerdo e sinusite, Caso 2: proptose no olho, escara da pálpebra superior direita e equimose conjuntival	Caso 1: - Caso 2: cultura	Caso 1: anfotericina IV, isovuconazol e micafungina Caso 2: anfotericina e isovuconazol,	Caso 1: Não identificada Caso 2: <i>Rhizopus</i> spp.	Caso 1: Não identificado Caso 2: Não identificado	Perda de segmento dos casos.

6 (WERTHMAN-EHRENREICH, 2020)	EUA	F (33)	1	Hipertensão e asma	Aptose do olho esquerdo com proptose, palato com secreções marrons de aparência seca	Cultura	Anfotericina B e desbridamento	Não identificada	<i>Staphylococcus aureus</i>	Óbito
7 (PLACK; TAYLOR; WNUK, 2020)	EUA	M (49)	1	Não informado	Sem sintoma característico de mucormicose	Cultura	Anfotericina B	<i>Rhizopus</i> spp.	<i>Aspergillus</i> e Citomegalovírus	Óbito
8 (MEKONNEN <i>et al.</i> , 2021)	México	M (60)	1	<i>Diabetes mellitus</i> não controlada, asma, hipertensão	Proeminência no olho direito	Cultura	Anfotericina B lipossomal	<i>Rhizopus</i> spp.	Não identificado	Óbito
9 (JOHNSON <i>et al.</i> , 2021)	EUA	M (79)	1	<i>Diabetes mellitus</i> e Hipertensão	Sem sintoma característico de mucormicose	Cultura	Voriconazol e anfotericina B lipossomal	<i>Rhizopus arrhizus</i>	<i>Aspergillus galactomannan Staphylococcus aureus e Klebsiella pneumoniae</i> ,	Transferido para uma unidade de cuidados agudos de longa duração. Perda de

										segmento do caso.
10 (KANW AR <i>et al.</i> , 2021)	EUA	M (56)	1	Doença renal terminal	Sem sintoma característico de mucormicose	Cultura, exame histopatológico e MALDI-TOF	Anfotericina B lipossomal	<i>Rhizopus azygosporus</i>	<i>Enterococcus spp</i> e <i>Bacteroides fragilis</i>	Óbito

Notas: F – sexo feminino; M – sexo masculino; *Número de pacientes por sexo
Fonte: Elaborado pelo autor.

5.2 MUCORMICOSE NA ÁFRICA, EUROPA E OCEANIA

Artigo 1

Pasero e colaboradores (2021) relataram caso de um paciente de 66 anos, admitido no hospital universitário em Sassari, Itália, dia 26 de março de 2020 com diagnóstico de COVID-19. Foi intubado num período curto de tempo devido a deterioração rápida e progressiva da oxigenação, tinha diagnóstico de hipertensão arterial tratado e, recentemente, também havia sido diagnosticado com infecção do trato urinário (ITU). Os sintomas da COVID-19 iniciaram uma semana antes da admissão, e administrada terapia com hidroxicloroquina e lopinavir-ritonavir administrado nos primeiros dez dias. Na admissão o paciente estava sedado e submetido a ventilação mecânica protetora, e estava com síndrome de disfunção de múltiplos órgãos com avaliação sequencial de falência de órgãos. Duas semanas depois do início da terapia empírica com piperacilina-tazobactam e levofloxacina, nenhum patógeno foi isolado na investigação microbiológica das amostras e não foi observada melhora na oxigenação. Técnicas de imagem mostraram piora adicional dos infiltrados pulmonares com aumento de espessamento parenquimatoso de todo pulmão esquerdo. A terapia empírica foi substituída por meropenem e linezolida, repetiu-se o broncoaspirado (BAS) para realizar a cultura, sendo o primeiro negativo após duas semanas, enquanto BAS testado para coinfeções mostrou colônias algodoadas com crescimento rápido em ágar Sabouraud dextrose a 30°C. Exame microscópico com preparação azul de algodão com lactofenol mostrou hifas largas asseptadas, esporângios contendo esporangióforo e foi identificado como *Rhizopus* spp. TC de crânio e tórax mostrou opacificação do seio maxilar esquerdo, espessamento com esclerose das paredes e exames tórax foram sugestivos de lesões cavitárias enterradas na língula do lobo superior esquerdo. Tratamento com anfotericina B lipossomal IV foi iniciado. O segundo e terceiro BAS realizados foram positivos para *Rhizopus* spp. Biópsia do seio maxilar foi realizada para encontrar a fonte da infecção por fundo, porém foram positivas apenas para *Candida glabrata*. Após dezesseis dias de tratamento antifúngico foi vista melhora, porém o lavado bronquioalveolar ainda era positivo para o fungo, foi realizada uma toracocentese a beira do leito por conta de danos pulmonares. Cirurgias não foram realizadas devido ao alto risco. Após quarenta dias

da admissão na UTI e vinte dias do tratamento com anfotericina B lipossomal, ainda era observado crescimento de *Rhizopus* spp em LBA, mas o paciente melhorou clinicamente. Foi feita consulta para uma possível cirurgia para retirada de lesões necróticas pulmonares e ao mesmo tempo tratamento antifúngico transferido para isavuconazol e descontinuado de anfotericina B lipossomal. Foi iniciado processo de desmame ventilatório e observada melhora clínica, mas na semana seguinte houve deterioração clínica e o paciente veio a óbito no 62º dia após admissão na UTI, por choque refratário e insuficiência hepática.

Artigo 2

Brault; Zerbib; Chouaki (2020) relataram o caso de um paciente de 55 anos, no hospital universitário de Besanc na França, com diagnóstico de linfoma folicular em 2017/2018. Após planejamento de transplante autólogo de células-tronco paciente testou positivo para o vírus Influenza B, e antes deste o teste para COVID-19 foi negativo. Dias seguintes ficou febril e estava em aplasia apesar de tratamento com antibióticos e feito um novo teste RT-PCR que foi positivo com alta carga viral. Foi transferido para o departamento de doenças infecciosas e o período de aplasia terminou no dia dez de admissão. Teve uma piora respiratória abruptamente sendo encaminhado para UTI, feita cultura com amostras respiratórias e lavado bronquioalveolar, foram positivas para *Aspergillus fumigatus* e *Rhizopus microsporus*, através de técnicas internas de qPCR fúngica realizada em BAL no dia vinte e um e dia trinta e quatro. Tratamento com anfotericina B lipossomal começou no dia vinte e um, apesar disso, houve piora e desenvolvimento de fibrose pulmonar. Paciente veio a óbito no quadragésimo dia. A hipótese apresentada para diversos achados no caso foi que os esteroides utilizados no tratamento da infecção por SARS-CoV-2 favoreceram o desenvolvimento de fungos, visto que estes já eram pré-existentes e/ou colonizavam o paciente, e que a própria infecção por SARS-CoV-2 pode induzir um estado imunossupressor ocasionando a manifestação destes.

Artigo 3

Benhadid-brahmia e colaboradores (2020) relataram o caso de um paciente de 74 anos com histórico de hipertensão em tratamento, se apresentou na enfermaria em

uma unidade de saúde na França em vinte e um de outubro de 2020, com sintomas de febre e tosse que durou quatro dias. O RT-PCR para COVID-19 foi positivo. Recebeu tratamento com ceftriaxona, azitromicina e anticoagulação preventiva por anoxaparina sódica. No dia vinte e três de outubro recebeu dexametasona 6mg/dia devido a saturação de oxigênio (SpO2) persistente de 85% e febre. Logo no primeiro dia, foi transferido para UTI, no dia seis, sua condição se agravou devido a uma insuficiência cardíaca e foi iniciada ventilação mecânica, aumentando a dose de dexametasona para 10mg duas vezes ao dia e piperaciclina/tazobactam foi empiricamente prescrito. Paciente apresentou falência múltipla de órgãos e, no dia sete, foi feito LBA e identificou *Pseudomonas aeruginosa*, no dia quinze um segundo lavado apresentou além de *Pseudomonas*, *Stenotrophomonas maltophilia*, recebeu tratamento, um terceiro lavado realizado no dia vinte e quatro, positivou para *Aspergillus* e micélio sugestivo de *Mucorales*, ao exame direto. Na cultura houve crescimento de *Aspergillus niger* e *Rhizopus*. O teste de qPCR em BAL mostrou positividade para *Rhizopus*. O paciente foi tratado com voriconazol, no 25º dia mudou para anfotericina B lipossomal, porém foi a óbito no 26º dia.

Artigo 4

Zurl e colaboradores (2021) relataram o caso de um paciente de 53 anos, transferido para um hospital na Áustria. Foi diagnosticado com leucemia mieloide secundária em janeiro de 2020, além de ser portador de *diabetes mellitus*, depressão e síndrome mielodisplásica. Cinco semanas após a indução com um regime clássico consistindo em sete dias curso de tratamento com citarabina e três dias de daunorrubicina, paciente desenvolveu dor de garganta, parageusia, disosmia e febre até 39°C. Profilaxia antifúngica neste tempo consistiu de voriconazol IV com 400 mg duas vezes ao dia no dia 1, seguido por 200 mg duas vezes ao dia depois disso, foi feito monitoramento terapêutico de drogas adaptado, com voriconazol. TC de tórax mostrou discretos infiltrados bilaterais. O teste de RT-PCR foi positivo para COVID-19, devido ao desenvolvimento de insuficiência respiratória aguda moderada e síndrome do desconforto paciente foi internado na unidade de cuidados para ventilação não invasiva cinco dias após o teste positivo. Foi indicada a terapia para COVID-19 com tocilizumabe e glicocorticoides em altas doses (começando com

prednisolona 100 mg por dois dias seguido de redução contínua com duração total de dezessete dias). A radiografia de tórax mostrou aumento de infiltrados bilaterais e o paciente desenvolveu SDRA grave, foi intubado no dia oito após o início dos sintomas (dia três na UTI), foi coletado o LBA. LBA galactomanana (GM) e cultura, bem como testes seriados de GM no soro permaneceram negativos. Após a troca da antibioticoterapia por piperacilina/tazobactam mais linezolida, o paciente melhorou discretamente e foi extubado no décimo oitavo dia. Pouco depois, porém, apresentou febre de até 39,5°C. Hemocultura, teste *Acridine-Orange Leucocyte Cytospin*, PCRs virais e biomarcadores de fungos foram negativos. Devido à rápida deterioração respiratória no dia décimo segundo dia, o paciente foi reintubado, e foi realizada coleta com swab nasofaríngeo para COVID-19 e ainda se manteve positivo, e a cultura do LBA mostrou flora não patogênica mista. A radiografia de tórax não mostrou novos infiltrados, e a situação hemodinâmica piorou nos dias seguintes e o paciente foi a óbito no 24º dia após o início dos sintomas. Uma autópsia completa foi realizada e a microscopia do tecido pulmonar mostrou hifas fúngicas não pigmentadas invasivas teciduais, para especificar o patógeno fúngico, o sequenciamento do espaçador transcrito interno (ITS) do tecido pulmonar foi realizado e revelou DNA fúngico 100% homólogo ao *Rhizopus microsporus*. Diagnosticado *post mortem* com mucormicose pulmonar invasiva por *Rhizopus microsporus* sem sinais de disseminação, e swab de garganta realizado positivo para COVID-19 post mortem, enquanto a PCR de tecido pulmonar foi negativa.

– Quadro 3 - Resumo dos relatos de casos de mucormicose e COVID-19 na África, Europa e Oceania.

Artigo	País	Sexo (idade)	Nº de casos	Sinais/Sintomas	Comorbidades ou fator de risco	Diagnóstico	Tratamento mucormicose	Espécie isolada	Outros organismos	Evolução
1 (PASERO <i>et al.</i> , 2021)	Itália	M (66)	1	Sem sintoma característico de mucormicose	Hipertensão arterial tratada e ITU	Cultura	Anfotericina B lipossomal IV Isavuconazol	<i>Rhizopus</i> spp.	<i>Candida</i> <i>glabrata</i>	Óbito
2 (BRAULT; ZERBIB; CHOUAKI, 2020)	França	M (55)	1	Sem sintoma característico de mucormicose	Linfoma folicular e positivo para influenza B	Cultura qPCR	Anfotericina B lipossomal	<i>Rhizopus</i> <i>microsporus</i>	<i>Aspergillus</i> <i>fumigatus</i> e <i>Pneumocystis</i> <i>jirovecii</i>	Óbito
3 (BENHADI D- BRAHMIA <i>et al.</i> 2020)	França	M (74)	1	Sem sintoma característico de mucormicose	Hipertensão	Cultura e qPCR	Voriconazol e anfotericina B lipossomal	<i>Rhizopus</i> spp.	<i>Aspergillus</i> <i>welwitschiae</i>	Óbito

4 (ZURL <i>et al.</i> , 2021)	Áustria	M (53)	1	Sem sintoma característico de mucormicose	Leucemia, <i>diabetes mellitus</i> depressivo e síndrome mielodisplásica.	Cultura e microscopia ITS	Voriconazol	<i>Rhizopus microsporus</i>	<i>Aspergillus</i>	Óbito
----------------------------------	---------	--------	---	---	---	---------------------------	-------------	-----------------------------	--------------------	-------

Notas: F – sexo feminino; M – sexo masculino; *Número de pacientes por sexo.
 Fonte: Elaborado pelo autor

5.3 MUCORMICOSE NA ÁSIA

Artigo 1

Mishra e colaboradores (2021) revisaram retrospectivamente dez pacientes, sendo nove homens e uma mulher, com mucormicose cerebral rino-orbital e infecção, em uma unidade de saúde em Bangalore, Índia. A idade dos pacientes variou de 37 a 78 anos, oito dos 10 eram diabéticos, três hipertensos e um dos pacientes não apresentava comorbidades. Todos os pacientes apresentaram evidências de espessamento da mucosa dos seios da fase e erosões ósseas adjacentes. Os pacientes relataram sintomas como dor facial, dor ocular e obstrução nasal. No exame histopatológico foram observadas hifas asseptadas, largas e angioinvasão. Todos os pacientes receberam anfotericina B e anfotericina B lipossomal. Seis pacientes foram tratados com esteroides e desbridamento do local afetado, além do tratamento da doença COVID-19. Um paciente foi perdido no seguimento e quatro dos nove pacientes foram ao óbito.

Artigo 2

Maini e colaboradores (2021) apresentaram o caso de um paciente de 38 anos foi admitido no Hospital DY Patil, um centro terciário de atenção na Índia, apresentando história de febre há quatro dias, no dia 2 de setembro de 2020, apresentou febre alta, dor no corpo, tosse e falta de ar. O paciente foi diagnosticado com COVID-19 por RT-PCR. O paciente não apresentava comorbidades como diabetes e nenhum histórico familiar relevante. Ele foi tratado com remdesivir IV, assim como metilprednisolona administrada por infusão IV, 80 mg/dia em 240 mL de soro fisiológico a 10 mL/h por 18 dias e dexametasona 4 mg duas vezes ao dia administrada por 12 dias. Após 18 dias o paciente apresentou edema e dor no olho esquerdo, sendo encaminhado para o departamento de oncologia onde, no exame clínico, apresentou mal-estar, proptose, quemose, celulite periorbitária e restrição de olhar medial. Na RM realizada do cérebro e órbita observou-se intensidade de sinal heterogênea de tecido mole mal definida, espessamento da mucosa poploidal envolvendo os seios maxilar e etmoidal esquerdos. Na avaliação endoscópica de deglutição (FESS) realizada, crostas foram observadas na face superior do corneto inferior, septo e conchas. Os seios paranasais

foram desbridados e fragmentos de tecidos foram encaminhados para cultura e exame anatomopatológico. No material foram observadas hifas de base larga asseptadas, sugerindo a suspeita de mucormicose. Com isto, iniciou-se tratamento com anfotericina B 300 mg/dia, colírio tobramicina BD e Nepalact TDS. A cultura revelou o crescimento de *Rhizopus oryzae*. Foi realizado o desbridamento cirúrgico das lesões, com uma incisão do fórnice inferior, incisão do septo e lavagem com anfotericina B. O paciente foi acompanhado durante dois meses, sem recidivas.

Artigo 3

Garg e colaboradores (2021) apresentaram o caso de um paciente com 55 anos que se apresentou em uma unidade de saúde na Índia, com queixas de febre, tosse seca e falta de ar progressiva de três dias de duração, as comorbidades apresentadas foram *diabetes mellitus* de muitos anos, hipertensão, cardiopatia isquêmica e doença renal terminal. O diagnóstico de COVID-19 foi realizado por RT-PCR. O paciente iniciou o tratamento com dexametasona IV, remdesivir e cuidados com aplicação de oxigênio, tromboprolaxia para trombose venosa e hemodiálise de manutenção. Na TC realizada 21 dias após a admissão, observou-se um pequeno derrame pleural no lado direito, com isto, foi realizado exame de escarro com coloração de Gram, coloração para bacilos álcool-ácido-resistentes e esfregaço fúngico, que foram negativos. A cultura de escarro em ágar Sabouraud revelou um fungo algodado que apresentava ao microscópio hifas asseptadas com rizoides nodais e esporangióforos acastanhados, sugestivo de *Rhizopus microsporus*. O paciente foi tratado com anfotericina B lipossomal (3 mg/kg) para provável mucormicose pulmonar. Seus sintomas melhoraram e ele recebeu alta 54 dias após a internação (dose cumulativa de anfotericina B, 5 g). Após a alta, o paciente recebeu anfotericina B lipossomal (3 mg/kg/dia) ambulatorialmente por 25 dias.

Artigo 4

Patel e colaboradores (2021) realizaram um estudo observacional retrospectivo envolvendo 16 centros de saúde em toda Índia, com relatos de MAC. Foram avaliados 187 casos que apresentavam MAC, com a comorbidade de *diabetes mellitus* não controlada e *diabetes mellitus* recém-detectada, foram mais frequentes durante a

avaliação da mucormicose nesse grupo de pacientes. Em 117 pacientes foi observada a forma rino-orbital, em 44, rino-órbito-cerebral e, em 10, a forma pulmonar/renal/estomacal. Foram realizadas microscopia convencional, cultura e exame histopatológico do material de biópsia. Nos pacientes foram isoladas as espécies *Rhizopus arrhizus*, *Rhizomucor pusillus*, *Apophysomyces variabilis*, *Lichtheimia corymbifera*, entre outros. Não foi observada associação de nenhuma espécie com nenhum sítio anatômico de infecção. O tratamento mais utilizado foi anfotericina B lipossomal, e posaconazol e isavuconazol foram utilizados com frequência, assim como anfotericina B mais triazóis concomitantemente ou sequencialmente. A taxa de mortalidade observada para os pacientes foi de 44%.

Artigo 5

Karimi-Galougahi, Arastou, Haseli (2021) relataram o caso de uma paciente de 61 anos, que recebeu tratamento para COVID-19 no Hospital Masih Daneshvari no Irã. Foi administrado remdesivir, interferon-alfa e corticosteroide sistêmico, sem necessidade de intubação e ventilação mecânica. Recebeu alta após duas semanas de internação, mas uma semana após a alta desenvolveu dor hemifacial direita sem outros sintomas como congestão nasal, rinorreia ou corrimento. Foi visualizada escara preta na pele sobrejacente a parede nasal lateral direita e nas regiões malar e periorbitária. A TC sem contraste dos seios paranasais mostrou opacificação completa do seio maxilar direito e células aéreas etmoidais anteriores com focos de ar internos representativos de sinusite aguda. A RM realizada mostrou sequências de inversão ponderada em T2 e atenuada por fluido com intensidade de sinal focal anormal na gordura infraorbitária direta adjacente à lâmina papirácea sem sinais de abscesso, e as alterações sugestivas de infecção fúngica invasiva. A endoscopia nasossinusal revelou extensa necrose da mucosa da parede nasal lateral direita, cornetos inferiores e médios e septo. A paciente foi tratada com insulina, antifúngicos sistêmicos e submetida a um desbridamento endoscópico endonasal extenso. Foi feita exenteração da órbita direita. Exame histopatológico realizado nas amostras teciduais e secreções nasossinusais confirmaram a mucormicose.

Artigo 6

Veisi e colaboradores (2021) relataram dois casos ocorridos em uma unidade em Teerã, Irã. O primeiro caso, uma paciente de 40 anos apresentou sintomas respiratórios e o RT-PCR foi positivo para COVID-19, assim como a TC de tórax. Foi internada e recebeu oxigênio suplementar e remdesivir IV 200 mg no primeiro dia, seguido por quatro dias de levofloxacino IV. No sétimo dia recebeu dexametasona IV para mitigar as lesões pulmonares. Após oito dias, queixou-se de perda visual bilateral progressiva periorbitária. A TC orbital revelou opacificações dos seios paranasais, seios etmoidais posteriores e esfenoidais com extensão ao espaço orbitário posterior. A RM revelou extensão para a fossa craniana anterior. Foram administrados meropenem IV e vancomicina. Ao exame endoscópico nos seios nasais, observaram-se tecidos necróticos enegrecidos. Exames histopatológicos dos tecidos necróticos obtidos por desbridamento revelaram necrose acentuada e grande número de filamentos eosinofílicos irregulares não septados e ramificados hematoxilina e eosina que eram marcadamente angioinvasivos. Foram realizados diversos desbridamentos e administração com anfotericina B IV e irrigação diária dos seios paranasais com anfotericina B diluída. A paciente recusou a exenteração orbitária, apesar de tratamento, a paciente foi a óbito três meses depois por conta do comprometimento do sistema nervoso central. O organismo causador dos danos teciduais não foi identificado. O segundo caso é de um paciente com 54 anos, com história de *diabetes mellitus* não-insulino dependente controlado, teve o RT-PCR positivo para COVID-19. Foi tratado com remdesivir IV 200 mg no primeiro dia, seguido por quatro dias com dose de 100 mg do mesmo, levofloxacina IV 500 mg por dia e suporte respiratório não invasivo. Após seis dias foi administrada dexametasona IV 8 mg por dia, resultando em níveis elevados de glicose no sangue, sendo controlado por injeções de insulina. No sétimo dia, o paciente queixou-se de dor orbitária esquerda e edema periorbitário, assim como perda progressiva da visão. TC demonstrou opacificações unilaterais da órbita esquerda e seios paranasais, a suspeita clínica foi de superinfecção bacteriana, logo a dexametasona foi descontinuada e administrados vancomicina IV e piperaciclina tazobactam. No dia seguinte foi submetido a cirurgia endoscópica nasossinusal e remoção de tecidos necróticos dos seios paranasais. O exame histológico demonstrou hifas reativas a coloração com ácido periódico de

schiff. A extensão cerebral foi excluída devido a RM cerebral não demonstrar alterações. Foi feito diagnóstico de mucormicose rino-orbitária, porém o organismo não foi identificado. Feito desbridamento dos tecidos necróticos, tratamento com anfotericina B, e irrigação dos seios paranasais com anfotericina B diluída. A paciente recusou a exenteração orbitária. Após dois meses, o quadro clínico estabilizou-se, com ausência de tecidos necróticos no exame de endoscopia sinusal assim como exame histopatológico negativo para mucormicose. Durante um seguimento de sete meses, não foi observada infecção ativa.

Artigo 7

Sungurtekin e colaboradores (2021) relataram o caso em um hospital em Teerã no Irã, uma paciente de 58 anos que procurou a emergência em com queixas de desconforto respiratório e fadiga. O RT-PCR foi positivo para COVID-19, assim como TC de tórax mostrando áreas em vidro fosco sendo a paciente internada com hipóxia, hiperglicemia, desequilíbrio eletrolítico e acidose metabólica. Recebeu tratamento para COVID-19 incluindo corticosteroides sendo transferida para enfermaria após sete dias do tratamento. Durante o seguimento, desenvolveu proptose no olho direito, movimentos oculares restritos, edema e alteração de coloração na região nasal. Detectou-se aspecto ressecado na cavidade nasal, foi realizada biópsia e colheita de cultura com pré-diagnóstico de mucovascularite. A TC dos seios paranasais revelou edema de mucosa apenas, e foi recomendada terapia antifúngica empírica. Na unidade de terapia intensiva apresentou quadro clínico deteriorado com ampla área de tecido necrótico na região nasal maxilo-zigomática da face. Iniciado tratamento com anfotericina B lipossomal e desbridamento havia sido solicitado, e no terceiro dia foi realizado uma traqueostomia. Foram observadas disseminação infecciosa em lobos frontais bilaterais, lobo temporal direito, núcleo caudado e gânglios basais direitos. Múltiplas lesões nodulares cavitárias de caráter cístico necrótico foram detectadas nos lobos superiores de ambos pulmões. Tratamento com colistina foi iniciado, e tratamento antifúngico endovenoso foi continuado, mas nos dias seguintes seu quadro piorou evoluindo com hipotensão, com o paciente recebendo vasopressor, além do diagnóstico de choque séptico. A antibioticoterapia foi estendida e a dosagem

de anfotericina B lipossomal foi aumentada, porém a paciente veio a óbito no décimo dia de internação.

– Quadro 4 - Resumo dos relatos de casos de mucormicose e COVID-19 na Ásia

Artigo	País	Sexo (idade)	Nº de casos	Sinais/ Sintomas	Comorbidades ou fator de risco	Diagnóstico	Tratamento	Espécie isolada	Outros organismos	Evolução
1 (MISHRA <i>et al.</i> , 2021)	Índia	M 9* F 1* (37-78 anos)	10	<i>Diabetes mellitus</i> e hipertensão	Dor facial, dor ocular e obstrução nasal	Exame histopatológico	Anfotericina B e anfotericina B lipossomal	Não identificada.	Não identificado	4 Óbitos de 9
2 (MAINI <i>et al.</i> , 2021)	Índia	M (38)	1	Sem comorbidades	Edema e dor no olho esquerdo, mal-estar, proptose, quemose, celulite periorbitária e restrição de olhar medial	Cultura e exame anatomopatológico	Anfotericina B, colírio tobramicina BD e Nepalact TDS	<i>Rhizopus oryzae</i>	Não identificado	Recuperado
3 (GARG <i>et al.</i> , 2021)	Índia	M (55)	1	<i>Diabetes mellitus</i> , hipertensão, cardiopatia isquêmica e doença renal terminal	Sem sintoma característico de mucormicose	Cultura	Anfotericina B lipossomal	Sugestivo de <i>Rhizopus microsporus</i>	<i>Aspergillus</i>	Recuperado
4 PATEL, A. <i>et al.</i> , 2021)	Índia	M 150* F 37*	187	<i>Diabetes mellitus</i> não controlada e <i>diabetes mellitus</i> recém-detectada	Dor de dente, afrouxamento dos dentes	Microscopia convencional, cultura e exame histopatológico	Anfotericina B lipossomal, anfotericina B com Triazóis concomitante ou sequencial e	<i>Rhizopus arrhizus</i> , <i>Rhizomucor pusillus</i> , <i>Apophysomyces variabilis</i> ,	<i>Aspergillus</i>	44%

							posaconazol e isavuconazol	<i>Lichtheimia corymbifera</i>		
5 (KARIMI-GALOUGAH I; ARASTOU; HASELI, 2021)	Irã	F (61)	1	Não informado	Dor hemifacial direita, escara preta na pele sobrejacente a parede nasal e nas regiões malar e periorbitária	Exame histopatológico	Antifúngicos sistêmicos, desbridamento e exenteração de órbita	Não identificada	Não identificado	Não informado
6 (VEISI <i>et al.</i> , 2021)	Irã	F (40) M (54)	2	<i>Diabetes mellitus</i> controlado	Dor orbitaria esquerda e edema periorbitário, perda progressiva da visão	Exame histopatológico	Desbridamento e anfotericina B IV	Não identificada	Não identificado	1 Óbito
7 (SUNGURT EKIN <i>et al.</i> , 2021)	Irã	F (58)	1	Não informado	Proptose no olho direito, movimentos oculares restritos, edema e alteração de coloração na região nasal	Cultura	Anfotericina B lipossomal e desbridamento	Não identificada	Não identificado	Óbito

Notas: F – sexo feminino; M – sexo masculino; *Número de pacientes por sexo.
Fonte: Elaborado pelo autor.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ainda permanece em aberto a questão sobre a causa e a origem do grande número de relatos de mucormicose em pacientes com COVID-19. A análise dos artigos sugere que a coexistência de *diabetes mellitus* com cetoacidose, uso intenso de corticoides e hipertensão arterial em pacientes com COVID-19, possa ter contribuído para a ocorrência e alta mortalidade de mucormicose nesse grupo de pacientes. Porém, mais pesquisas são necessárias para se conhecer melhor os fatores envolvidos no risco maior de desenvolvimento de mucormicose, para se realizar uma melhor prevenção e gerenciamento desta infecção oportunista em pacientes com COVID-19. A utilização de protocolos de tratamento profilático nesse grupo de pacientes precisa ser melhor avaliada e diretrizes precisam ser estabelecidas a fim de reduzir a prevalência de mucormicose ou diminuir a sua severidade, para assim não ser a última suspeita e confundida com infecções bacterianas. Além disso, o uso de imunossupressores deve ser mais criterioso junto com o monitoramento contínuo. Também, a mucormicose às vezes pode ser de difícil diagnóstico, o que pode gerar resultados falsos negativos, induzindo o resultado final do exame e resultar em mau prognóstico para o paciente. Nesse caso, um diagnóstico mais preciso como visto em casos como a utilização de métodos mais precisos e rápidos como MALDI-TOF e RT-PCR, possibilitando a aplicação de terapêutica mais precoce poderá contribuir para a recuperação clínica dos pacientes e redução de fatalidades.

REFERÊNCIAS

- ALEKSEYEV, K.; DIDENKO, L.; CHAUDHRY, B. Rhinocerebral Mucormycosis and COVID-19 Pneumonia. **Journal of Medical Cases**, v. 12, n. 3, p. 85–89, 2021.
- ANVISA. Microbiologia Clínica para o Controle de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde. **Agência Nacional De Vigilância Sanitária**, v. 8, p. 7–48, 2013.
- BARROS, R. C. *et al.* Mucormicose Invasiva Rino-Orbital Aguda Em Paciente Com Covid-19 Leve. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 26, p. 101927, 2022.
- BOLONHEZ, J. F. *et al.* Mucormicose Em Paciente Com Covid 19 - Relato De Caso. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 26, p. 102040, 2022.
- BRAULT, C.; ZERBIB, Y.; CHOUAKI, T. Mixed mold infection with *Aspergillus fumigatus* and *Rhizopus microsporus* in a severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) patient, 2020.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Mucormicose (Fungo Negro)**. 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/m/mucormicose-fungo-negro-1/mucormicose-fungo-negro>.
- BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. NOTA TÉCNICA GVIMS/GGTES/ANVISA Nº 04/2021 Orientações para vigilância, identificação, prevenção e controle de infecções fúngicas invasivas em serviços de saúde no contexto da pandemia da COVID-19 – 14.06.2021. p. 1–39, 2021.
- CORMAN, V. *et al.* Diagnostic detection of Wuhan coronavirus 2019 by real-time RT-PCR. **Eurosurveillance**, v. 25, n. 3, 2020.
- DALLALZADEH, L. O. *et al.* Secondary infection with rhino-orbital cerebral mucormycosis associated with COVID-19. **Orbit (London)**, p. 1–4, 2021.
- DAMBUZA, M. *et al.* Fungal Recognition and Host Defense Mechanisms. **Microbiology Spectrum**, v. 5, n. 4, 2017.
- DO MONTE, E. S. *et al.* Rare and fatal gastrointestinal mucormycosis (Zygomycosis) in a COVID-19 patient: A case report. **Clinical Endoscopy**, v. 53, n. 6, p. 746–749, 2020.
- FUCHS, Antonio; PORTUGAL, Juana; GONÇALVES, Paula. INI é referência nacional para o diagnóstico da mucormicose. **FIOCRUZ**, 2021. Disponível em: <https://www.ini.fiocruz.br/ini-%C3%A9-refer%C3%Aancia-nacional-para-o-diagn%C3%B3stico-da-mucormicose>.

GARG, D. *et al.* Coronavirus Disease (Covid-19) Associated Mucormycosis (CAM): Case Report and Systematic Review of Literature. **Mycopathologia**, v. 186, n. 2, p. 289–298, 2021.

IBRAHIM, A. S. *et al.* Pathogenesis of mucormycosis. **Clinical Infectious Diseases**, v. 54, n. SUPPL. 1, p. 1–7, 2012.

Ingold CT. **A biologia do Mucor e seus aliados: Estudos em Biologia**, n. 88. Londres: Edward Arnold, 1978.

ISER, B. P. M. *et al.* Definição de caso suspeito da COVID-19: uma revisão narrativa dos sinais e sintomas mais frequentes entre os casos confirmados. **Epidemiologia e Serviços de Saúde: revista do Sistema Único de Saúde do Brasil**, v. 29, n. 3, 2020.

JAMES, Timothy Y. *et al.* Reconstructing the Early Evolution of Fungi Using a Six-gene Phylogeny. **Nature**, v. 443, p. 818–822, 2006.

JEONG, W. *et al.* The epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis: a systematic review and meta-analysis of case reports. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 25, n. 1, p. 26–34, 2019.

JOHNSON, A. K. *et al.* Pulmonary aspergillosis and mucormycosis in a patient with COVID-19. **Medical Mycology Case Reports**, v. 32, p. 64–67, 2021.

KANWAR, A. *et al.* A fatal case of rhizopus azygosporus pneumonia following covid-19. **Journal of Fungi**, v. 7, n. 3, p. 1–6, 2021.

KARIMI-GALOUGAHI, M.; ARASTOU, S.; HASELI, S. Fulminant mucormycosis complicating coronavirus disease 2019 (COVID-19). **International Forum of Allergy and Rhinology**, v. 11, n. 6, p. 1029–1030, 2021.

KHAN, N. *et al.* A case report of COVID-19 associated pulmonary mucormycosis. **Archive of Clinical Cases**, v. 07, n. 03, p. 46–51, 2020.

KHATRI, A. *et al.* Mucormycosis after Coronavirus disease 2019 infection in a heart transplant recipient – Case report and review of literature, 2020.

KÖHLER, Julia R. *et al.* Fungi that infect humans. **Microbiology Spectrum**, v. 5, n. 3, 2017.

MAINI, A. *et al.* Sino-orbital mucormycosis in a COVID-19 patient: A case report. **International Journal of Surgery Case Reports**, v. 82, p. 105957, 2021.

MEKONNEN, Z. K. *et al.* Acute Invasive Rhino-Orbital Mucormycosis in a Patient with COVID-19-Associated Acute Respiratory Distress Syndrome. **Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery**, v. 37, n. 2, p. E40–E42, 2021.

MISHRA, N. *et al.* A case series of invasive mucormycosis in patients with COVID-19 infection. **International Journal of Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery**, v. 7, n. 5, p. 867, 2021.

MULAKAVALUPIL, B. *et al.* Absence of Case of Mucormycosis (March 2020–May 2021) under strict protocol driven management care in a COVID-19 specific tertiary care intensive care unit. **Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews**, v. 15, n. 4, p. 102169, 2021.

NIAID. National Institute of Allergy and Infection Diseases. **New Images of Novel Coronavirus SARS-CoV-2 Now Available**. Disponível em: <<https://www.niaid.nih.gov/news-events/novel-coronavirus-sarscov2-images>>. Acesso em: 20 de fev. de 2022.

OLIVEIRA, J. C. de. *Tópicos em Micologia Médica*. 4 ed. Rio de Janeiro: Contrallab, 2014.

ORTIZ, Ana María Perusquía-, GONZÁLEZ, Denisse Vázquez-, BONIFAZ, Alexandro. Opportunistische filamentöse Mykosen: Aspergillose, Mukormykose, Phäohypho- und Hyalohyphomykose. **JDDG - Journal of the German Society of Dermatology**, v. 10, n. 9, p. 611–621, 2012.

PAL, R. *et al.* COVID-19-associated mucormycosis: An updated systematic review of literature. **Mycoses**, v. 64, n. 12, p. 1452–1459, 2021.

PARASHER, Anant. COVID-19: Current understanding of its Pathophysiology, Clinical presentation and Treatment. **Postgraduate Medical Journal**, v. 97, n. 1147, p. 312–320, 2021.

PASERO, D. *et al.* A challenging complication following SARS-CoV-2 infection: a case of pulmonary mucormycosis. **Infection**, v. 49, n. 5, p. 1055–1060, 2021.

PATEL, A. *et al.* Multicenter Epidemiologic Study of Coronavirus Disease – Associated Methods. v. 27, n. 9, p. 2011–2020, 2021.

PETRIKKOS, G. *et al.* Epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis. **Clinical Infectious Diseases**, v. 54, n. SUPPL. 1, p. 23–34, 2012.

PLACIK, D. A.; TAYLOR, W. L.; WNUK, N. M. Bronchopleural fistula development in the setting of novel therapies for acute respiratory distress syndrome in SARS-CoV-2 pneumonia. **Radiology Case Reports**, v. 15, n. 11, p. 2378–2381, 2020.

PONCE-ROSAS, L. *et al.* Rhino-Orbital-Cerebral Mucormycosis in a Post-COVID-19 Patient from Peru. **Case Reports in Infectious Diseases**, p. 1–6, 2022.

POWELL, A. E. Breaking the mold. **Landscape Architecture**, v. 87, n. 10, p. 120, 1997.

PRAKASH, H.; CHAKRABARTI, A. Global epidemiology of mucormycosis. **Journal of Fungi**, v. 5, n. 1, 2019.

QADRI, H. *et al.* Glucose - The X factor for the survival of human fungal pathogens and disease progression in the host. **Microbiological Research**, v. 247, n. February, p. 126725, 2021.

RAMANATHAN, K. *et al.* A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person to person transmission: a study of a family cluster. **The Lancet**, v. 395, n. 10223, p. 514–523, 2020.

RIBES, J.A.; SAMS, CL Vanover-; Baker, D.J. Zygomycetes in human disease. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 13, n. 2, p. 236-301, 2000.

RICHARDSON, M. The ecology of the zygomycetes and its impact on environmental exposure. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 15, n. SUPPL. 5, p. 2–9, 2009.

RODEN, Maureen M. *et al.* Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. **Clinical Infection Disease**, v. 41, n. 5, p. 634-653, 2005.

SAEEDI, P. *et al.* Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 157, p. 107843, 2019.

SEVERO, C. B.; GUAZZELLI, L. S.; SEVERO, L. C. Chapter 7 - zygomycosis. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 36, n. 1, p. 134–141, 2010.

SHARMA, Anshika; FAROUK, Isra Ahmad; LAL, Sunil Kumar. COVID-19: A Review on the Novel Coronavirus Disease Evolution, Transmission, Detection, Control and Prevention. **Viruses**, v. 13, n. 2, 2021.

SHOHAM, S.; LEVITZ, S. M. The immune response to fungal infections. **British Journal of Haematology**, v. 129, n. 5, p. 569–582, 2005.

SPATAFORA, Joseph W. *et al.* A phylum-level phylogenetic classification of zygomycete fungi based on genome-scale data. **Mycologia**, v. 108, n. 5, p. 1028–1046, set. 2016.

SUNGURTEKIN, H. *et al.* Severe Rhinocerebral Mucormycosis Case Developed after COVID-19. **Journal of Bacteriology & Parasitology 1 J Bacteriol Parasitol**, v. 12, n. 1, p. 1000386, 2021.

VEISI, A. *et al.* Rhino-orbital mucormycosis during steroid therapy in COVID-19 patients: A case report. **European Journal of Ophthalmology**, 2021.

WAIZEL-HAIAT, S. *et al.* A Case of Fatal Rhino-Orbital Mucormycosis Associated

With New Onset Diabetic Ketoacidosis and COVID-19. **Cureus**, v. 13, n. 2, 2021.

WALSH, Thomas J. *et al.* Early Clinical and Laboratory Diagnosis of Invasive Pulmonary, Extrapulmonary, and Disseminated Mucormycosis (Zygomycosis). **Clinical Infectious Diseases**, v. 54, n. 1, p. 55-60, fev. 2012. 16

WALTHER, Grit; WAGNER, Lysett; KURZAI, Oliver. Updates on the Taxonomy of Mucorales with an Emphasis on Clinically Important Taxa. **Journal of Fungi**, v. 5, n. 4, p. 106, 2019.

WERTHMAN-EHRENREICH, A. Mucormycosis with orbital compartment syndrome in a patient with COVID-19, **American Journal of Emergency Medicine**, 2020.

WIT, Emmie de *et al.* SARS and MERS: Recent insights into emerging coronaviruses. **Nature Reviews Microbiology**, v. 14, n. 8, p. 523–534, 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Laboratory testing for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in suspected human cases. **WHO - Interim guidance**, v. 2019. p 1–7, 2020. Disponível em: <<https://www.who.int/publications/i/item/10665-331501>>. Acesso em: 20 de fev. de 2022.

XAVIER, Sandra Doria; KORN, Gustavo Polacow; GRANATO, Lídio. Mucormicose rinocerebral: apresentação de caso com sobrevida e revisão de literatura. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, v. 70, n. 5, 2004.

ZHENG, Caifang *et al.* Real-world effectiveness of COVID-19 vaccines: a literature review and meta-analysis. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 114, p. 252-260, 2021.

ZURL, C. *et al.* 86. Zurl, C.; Hoenigl, M.; Schulz, E.; Hatzl, S.; Gorkiewicz, G.; Krause, R.; Eller, P.; Prattes, J. Autopsy Proven Pulmonary Mucormycosis Due to *Rhizopus microsporus* in a Critically Ill COVID-19 Patient with Underlying Hematological Malignancy. **Journal of Fungi**, v. 7, n. 2, p. 1–4, 2021.