

Coinfecção mucormicose e Covid-19 – panorama em 2021: uma revisão de escopo

Mucormycosis coinfection and Covid-19 – 2021 scenario: a scope review

Coinfección de mucormicosis y Covid-19 - escenario 2021: una revisión del alcance

Recebido: 29/03/2022 | Revisado: 04/04/2022 | Aceito: 07/04/2022 | Publicado: 13/04/2022

Juliana Carvalho Rocha Alves da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3186-7331>

Universidade de Brasília, Brasil

E-mail: crasjuliana@gmail.com

Grasiela Piuvezam

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2343-7251>

Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Brasil

E-mail: gpiuvezam@yahoo.com.br

Artur Felipe Siqueira de Brito

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8093-349X>

Universidade Federal da Bahia, Brasil

E-mail: arturdebrito@gmail.com

Resumo

A enfermidade Covid-19 se tornou uma pandemia, em 2019, iniciando-se na China. Essa doença está sendo relacionada com infecções oportunistas, principalmente, fúngicas. Uma dessas coinfeções refere-se à associação com a mucormicose. Objetivo: Nesse sentido, esse estudo foi realizado para avaliar as informações disponíveis na literatura sobre o tema e detectar possíveis condutas clínicas. Metodologia: Para isso, foi utilizada a metodologia de revisão de escopo, para levantar informações sobre possíveis tratamentos e condutas clínicas relacionadas a essa dupla infecção. Resultados: Foram encontrados 350 artigos e ao final 13 artigos foram incluídos na análise. Identificou-se como conduta clínica a ser adotada, neste caso, o acompanhamento próximo dos pacientes, para identificação de qualquer necrose facial e foi identificado como tratamento a anfotericina B lipossomal. Conclusão: Esses conhecimentos ajudam o SUS a montar estratégias de cuidado e protocolos clínicos robustos em relação a essa coinfeção, que ainda é pouco conhecida, conforme foi observado na literatura vigente.

Palavras-chave: Covid-19; Mucormicose; Ensino; Coinfecção.

Abstract

The Covid-19 disease became a pandemic in 2019, starting in China. This disease is being related to opportunistic infections, mainly fungal. One of these co-infections refers to the association with mucormycosis. Objective: In this sense, this study was carried out to evaluate the information available in the literature on the subject and to detect possible clinical conducts. Methodology: For this, the scope review methodology was used to gather information about possible treatments and clinical procedures related to this double infection. Results: 350 articles were found and at the end 13 articles were included in the analysis. Close follow-up of the patients was identified as the clinical procedure to be adopted, in order to identify any facial necrosis, and liposomal amphotericin B was identified as treatment. Conclusion: This knowledge helps the SUS to set up care strategies and robust clinical protocols in relation to this co-infection, which is still little known, as observed in the current literature.

Keywords: Covid-19; Mucormycosis; Teaching; Coinfection.

Resumen

La enfermedad Covid-19 se convirtió en una pandemia en 2019, comenzando en China. Esta enfermedad se está relacionando con infecciones oportunistas, principalmente fúngicas. Una de estas coinfecciones se refiere a la asociación con mucormicosis. Objetivo: En este sentido, este estudio se realizó para evaluar la información disponible en la literatura sobre el tema y detectar posibles conductas clínicas. Metodología: Para ello se utilizó la metodología de revisión de alcance para recopilar información sobre posibles tratamientos y procedimientos clínicos relacionados con esta doble infección. Resultados: se encontraron 350 artículos y al final se incluyeron 13 artículos en el análisis. Se identificó el seguimiento estrecho de los pacientes como procedimiento clínico a adoptar, con el fin de identificar eventuales necrosis faciales, y se identificó como tratamiento la anfotericina B liposomal. Conclusión: Ese conocimiento ayuda al SUS a establecer estrategias de atención y protocolos clínicos robustos en relación a esa coinfección, aún poco conocida, como se observa en la literatura actual.

Palabras clave: Covid-19; Mucormicosis; Enseñanza; Coinfección.

1. Introdução

A atual pandemia de Covid-19 foi associada a uma ampla gama de infecções oportunistas bacterianas e fúngicas (Kubin, 2021).

Nas recentes publicações que abordam a Covid-19 é possível identificar a ocorrência de casos de mucormicose em todo o mundo e em maior prevalência na Índia. Essa patologia tem sido denominada popularmente de “fungo negro” ou “fungo preto”. A literatura explicita que a principal razão associada a essa coinfeção é a presença de ambiente favorável para a germinação dos esporos em pessoas acometidas pelo vírus SARS-CoV-2 (Singh, 2021).

Esses indivíduos apresentam o ambiente clínico ideal para a proliferação do fungo, ou seja, baixa concentração de oxigênio (hipoxia), altos níveis de glicose sanguínea (diabetes, hiperglicemia de início recente, hiperglicemia induzida por esteroides), meio ácido (acidose metabólica, cetoacidose diabética [DKA]), altos níveis de ferro (aumento das ferritinas) e diminuição da atividade fagocítica dos glóbulos brancos (WBC) devido à imunossupressão (mediada por esteróides ou comorbidades de fundo) juntamente com vários outros fatores de risco compartilhados, incluindo hospitalização prolongada com a presença ou ausência de ventiladores mecânicos (Singh, 2021).

A mucormicose é uma doença fúngica que pode ser letal, principalmente, em pacientes imunocomprometidos. O fungo oportunista causador possui propriedades únicas. Eles são adaptados, possuem rápido crescimento e suportam altas temperaturas, como 36-37°C, o que são temperaturas mais elevadas quando comparadas a outros fungos. Os pacientes coinfectados com esse fungo apresentam como sinais clínicos obstrução nasal, edema periorbital e bucal. A literatura recomenda do ponto de vista clínico que em qualquer grau de descoloração enegrecida há a necessidade da realização de biópsia de emergência e tratamento imediato (Pandiar, 2021).

No tocante às recomendações para o tratamento médico, a SES-DF (Secretaria de Saúde do Distrito Federal) realizou estudo de scoping review, considerando a amplitude da pergunta de pesquisa (JBI, 2015).

Para as Secretarias de Saúde, que possuem organização local do Sistema Único de Saúde (SUS), com a disponibilização de tratamentos e serviços, é necessário que seja avaliada uma nova enfermidade para que as medidas cabíveis sejam executadas. O estudo dessa coinfeção é relevante para a SES-DF, com o objetivo de identificar tratamentos disponíveis, condutas clínicas necessárias, entre outros aspectos. Assim, será possível viabilizar a construção de um protocolo clínico orientador da conduta dos profissionais de saúde.

Dessa forma, o objetivo desse estudo é realizar uma revisão da literatura para que seja possível elencar os tratamentos medicamentosos mais adequados para a coinfeção de mucormicose e Covid-19.

2. Metodologia

Foi realizada uma revisão de escopo elaborada segundo o método recomendado pelo Joanna Briggs Institute, Reviewers Manual (JBI, 2015), de acordo com o quadro teórico proposto por Arksey e O'Malley (Arksey, 2005).

Esse tipo de pesquisa consiste em uma revisão exploratória, destinada a mapear, na produção científica, estudos relevantes em determinada área. É descrito em cinco etapas: I. Identificação da questão de pesquisa; II. Identificação dos estudos relevantes; III. Seleção dos estudos; IV. Análise dos dados; V. Síntese e apresentação dos dados (JBI, 2015).

Etapas da revisão

Na etapa I, foi estabelecida a questão de pesquisa, o objetivo do estudo e os descritores, de acordo com a combinação mnemônica PCC (P: Population – Pacientes com Coinfeção COVID-19 e Mucormicose; C: Concept – Tratamento Medicamentoso de Coinfeção COVID-19 e Mucormicose; C: Context Hospitais - UTI).

Delimitação da questão norteadora

O estudo apresentou a seguinte questão norteadora: Quais são as intervenções disponíveis, seguras e eficazes e para o uso em pacientes coinfectados por Covid-19 e mucormicose? Essa pergunta foi montada considerando os itens do quadro 1.

Quadro 1 - Pergunta PCC.

População	Pacientes com Coinfecção COVID-19 e Mucormicose
Conceito	Tratamento Medicamentoso de Coinfecção COVID-19
Contexto	Hospitais - UTI

Fonte: JBI (2015).

Localização de publicações relevantes

A segunda etapa consistiu-se em duas subdivisões: A primeira correspondeu à seleção de descritores em estudos publicados e disponíveis nas bases de dados Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Excerpta Medica dataBASE (EMBASE), Biblioteca Cochrane e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), conforme indicadas pelo manual (JBI, 2015).

Os descritores indexados no vocabulário controlado do Medical Subject Heading Terms (MeSH) foram: COVID-19, SARS-CoV-2 e Mucormycosis.

Após a seleção dos descritores e equivalências, realizou-se a captura eletrônica dos estudos nas bases de dados PubMed, Embase e BVS. Estas foram pesquisadas no Portal de Periódicos da CAPES, a partir da identificação por meio da Comunidade Acadêmica Federada (CAFe), com a seleção da instituição de ensino superior Universidade de Brasília (UnB) como forma de padronizar a coleta nessas bases, em julho de 2021.

Critérios de elegibilidade

Foram feitas buscas por todos os tipos de estudos, inclusive relatos de caso, uma vez que esse é um assunto recente e toda informação sobre o tratamento dessa coinfecção é importante. Houve restrição de data, com a busca de artigos publicados a partir de 2020, quando foi iniciada a pandemia por Covid-19. Foram considerados apenas estudos publicados em inglês, português ou espanhol. Não foram selecionados estudos cujo acesso ao texto completo não estivesse disponível, informações duplicatas e estudos post mortem, uma vez que o tratamento não é o foco nesse tipo de análise. Ademais, foram excluídos estudos de relato de caso ou série de casos em que Covid-19 ou a mucormicose não foram diagnosticados no mesmo paciente ou com diagnóstico provável, não confirmado. Estudos sem detalhes completos quanto à terapia utilizada também foram excluídos. O foco foram os estudos do tipo relatos de casos e séries de casos, uma vez que trazem informações mais robustas sobre condições clínicas dos pacientes e medicamentos específicos utilizados para cada um.

Fontes de informação e estratégias de busca

Foram realizadas buscas bibliográficas nas fontes Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Excerpta Medica dataBASE (EMBASE), Biblioteca Cochrane e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). As buscas foram atualizadas até 02 de junho de 2021. As estratégias de busca, desenvolvidas de forma independente por um revisor, para cada base de dados, estão apresentadas na Quadro 2.

Estratégia de busca

Quadro 2 - Estratégia de busca

Base de dados	Estratégia de busca	Quantidade de artigos encontrados
Pubmed	("mucormycosis"[MeSH Terms] OR "mucormycosis"[All Fields] OR "mucormycoses"[All Fields]) AND ("sars cov 2"[MeSH Terms] OR "sars cov 2"[All Fields] OR "covid"[All Fields] OR "covid 19"[MeSH Terms] OR "covid 19"[All Fields])	131
EMBASE	('mucormycosis'/exp OR mucormycosis) AND ('covid'/exp OR covid)	99
BVS	mucormycosis AND covid	118

Fonte: JBI (2015).

Processo de coleta dos dados

O sistema Rayyan (Ouzzani, 2016) foi utilizado para avaliação dos resumos e remoção de duplicatas. Os resumos foram lidos e avaliados, segundo os critérios de elegibilidade por um revisor, assim como os textos completos, após a primeira etapa dos resumos.

Síntese dos resultados

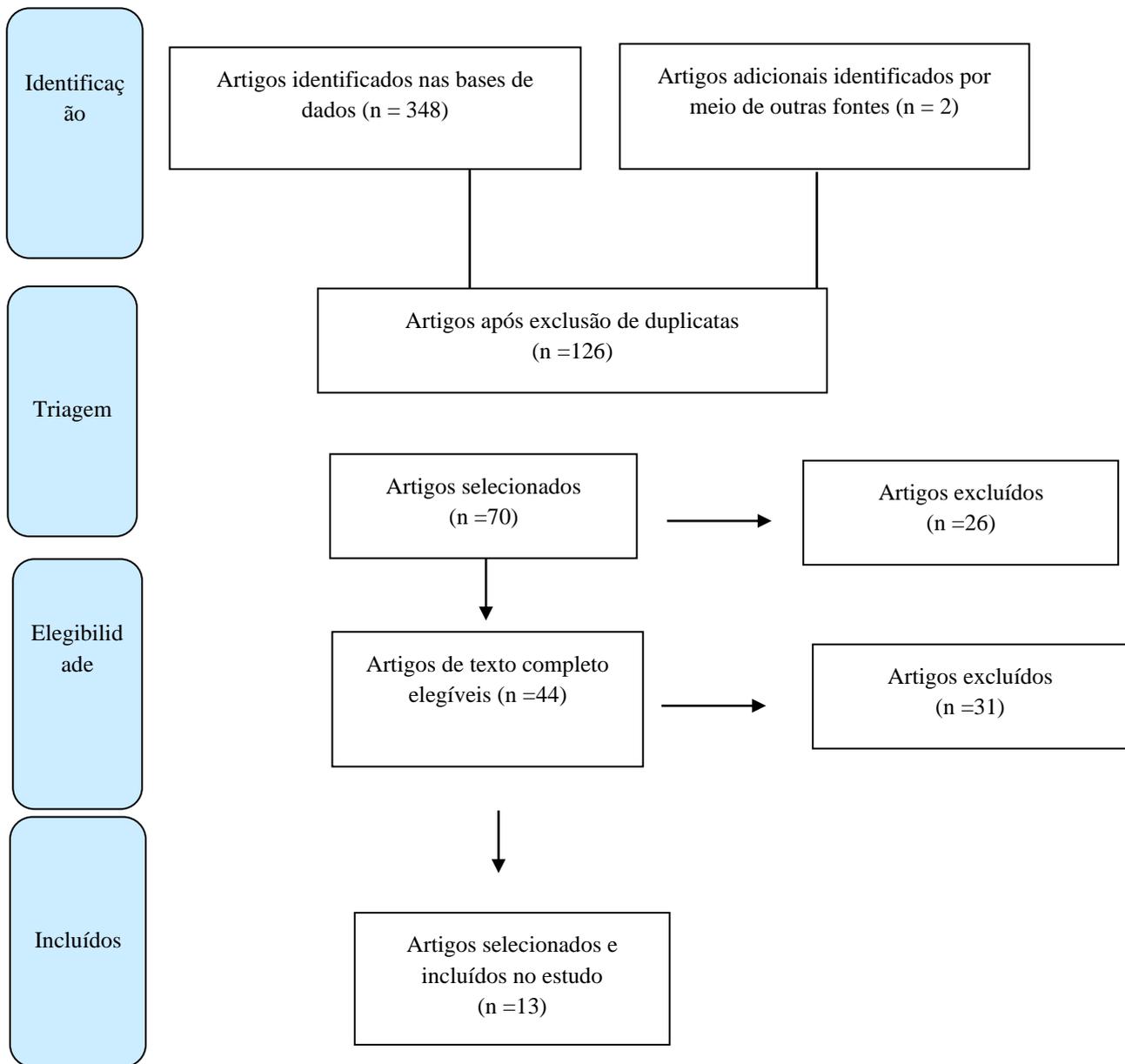
Os resultados foram sintetizados em forma de quadro, considerando os relatos de caso e série de casos, sendo realizada avaliação completa sobre os possíveis tratamentos para o caso. Ademais, na discussão, foram trazidas informações relevantes sobre o tratamento relacionado a essa coinfeção, na forma de texto corrido, considerando outros tipos de estudos sobre o tema.

3. Resultados

A busca na literatura disponível resultou em um total de 350 estudos sobre o tema. Após as exclusões de duplicatas restaram 126 artigos. Após as análises do estudo dos resumos e dos textos completos, 13 artigos foram incluídos nesta análise. Essa triagem encontra-se disponível na Figura 1.

O Quadro 3 apresenta detalhes dos estudos incluídos, informando os autores, a condição clínica dos pacientes, o tipo de intervenção terapêutica para a mucormicose, qual foi a abordagem cirúrgica utilizada e o desfecho clínico. Já o Quadro 4 apresenta todos os estudos que foram lidos, como texto completo, e excluídos por não atenderem os critérios de seleção.

Figura 1 - Fluxograma de triagem de artigos.



Fonte: Moher (2009).

Quadro 3 – Relação de estudos selecionados.

Estudo	Tipo de estudo	Condição Clínica	Intervenção terapêutica para a mucormicose	Abordagem cirúrgica	Desfecho clínico
Mehta S, Pandey A. et al., 2020	Relato de caso	1- Mucormicose; 2- Covid-19; 3- Diabetes;	Anfotericina B (0,5 mg / kg / dia).	Cirurgia não realizada.	O paciente faleceu no dia 16 de sua hospitalização.
Sen M et al., 2021	Série de casos (n=6), análise retrospectiva	1- Mucormicose; 2- Covid-19; 3- Diabetes;	A anfotericina B lipossomal (5 mg / kg / dia, até um máximo de 10 mg / kg / dia para infecções do SNC; evitando o aumento lento) foi administrada por via intravenosa (IV) com monitoramento dos parâmetros renais. Posaconazol oral (dose de ataque 300 mg duas vezes ao dia no primeiro dia, dose de manutenção 300 mg por via oral uma vez ao dia, começando no segundo dia) foi iniciado com base na cultura e laudo histopatológico. A exenteração orbitária foi realizada pela técnica de preservação da pálpebra com blefarorrafia transversal em pacientes com resposta subótima aos antifúngicos sistêmicos em 72 horas. No pós-operatório, o tratamento antifúngico oral de longo prazo foi continuado.	Cirurgia e desbridamento foram realizados.	No último acompanhamento, todos os seis pacientes estavam vivos, em terapia antifúngica.
Maini et al., 2021	Relato de caso	1- Mucormicose; 2- Covid-19;	Anfotericina Inj. B 300 mg / dia.	O desbridamento cirúrgico foi planejado sob anestesia geral. Desbridamento e lavagem com anfotericina B (1 mg / mL) foi feito.	A internação total do paciente foi de 38 dias. Na alta, Anfotericina B IV 300 mg / dia por 18 dias, seguido por Tab.Fluconazol 200 mg foram prescritos.
Veisi A., et al, 2021	Série de casos (n=2)	Ambos os pacientes: 1- Mucormicose; 2- Covid-19; Paciente 2: 3- Diabetes;	Anfotericina B IV 3mg/kg/dia (paciente 2) ou 4mg/kg/dia (paciente 1).	Desbridamento dos seios da face e irrigação dos seios paranasais com anfotericina B diluída também foram realizados. Os pacientes recusaram a cirurgia de exenteração orbitária.	Paciente 1: faleceu 3 meses após a internação. Paciente 2: Dois meses depois, quando a condição do paciente tornou-se estável, ou seja, sem necrose, histopatologia

					negativa para mucormicose, e faixa normal dos marcadores inflamatórios séricos por três dias consecutivos, o paciente recebeu alta com posaconazol oral (800mg / dia).
Bayram N., et al., 2021	Série de casos (n=10)	Todos os pacientes: 1- Mucormicose; 2- Covid-19; Oito pacientes: 3- Diabetes;	Todos os pacientes receberam de forma sistêmica e retrobulbar (intraconal) anfotericina B lipossomal. A dose sistêmica foi de 1,0 mg / kg / dia, aumentando a até a dose total de 2,5–3g. A dose retrobulbar foi de 1 ml de 3,5 mg / ml. Injeções intravítreas de anfotericina B lipossomal (5 µg / 0,1 ml) foram administradas em pacientes com envolvimento intraocular. Injeções repetidas contendo a mesma dose foram realizadas se necessário, com base na resposta clínica. A duração máxima da terapia foi de 6 semanas. As funções renais foram monitoradas durante todo o tratamento.	Todos os pacientes foram submetidos à cirurgia endoscópica funcional dos seios da face com desbridamento extenso e lavagem com anfotericina B.	Apesar de todas as medidas, 63,6% dos pacientes faleceram.
Saldanha M et al., 2021	Relato de caso	1- Mucormicose; 2- Covid-19;	Anfotericina B 25 mg / dia + cirurgia.	A necessidade de intervenção cirúrgica imediata em nessa paciente foi identificada.	A paciente teve alta e relatou redução da dor facial, mas nenhuma melhora na visão, após dois meses de cirurgia.
Nehara HR et al., 2021	Série de casos (n=5)	1- Mucormicose; 2- Covid-19;	Dos 5 casos relatados, para 4 foram apresentadas informações sobre o tratamento anfotericina B lipossomal (5mg / kg / dia).	O desbridamento cirúrgico foi realizado apenas em 1 caso, uma vez que os outros recusaram ou a cirurgia não era possível.	Dos 5 casos, 2 faleceram, 1 teve alta e 2 continuaram hospitalizados.
Krishna DS et al., 2021	Série de casos (n=2)	1- Mucormicose; 2- Covid-19; 3- Diabetes;	Caso 1: anfotericina B lipossomal (5mg / kg / dia). Depois da hospitalização: Itraconazol 200 mg Caso 2: Anfotericina B lipossomal 250 mg. Depois da hospitalização: Posaconazol 300 mg.	Esses casos foram relacionados com infecção maxilar e foram submetidos à cirurgia de extração do tecido necrosado de forma precoce.	Ambos tiveram alta e se mantiveram sem sintomas na análise de 2 meses.

Kanwar A et al., 2021	Relato de caso	1- Mucormicose; 2- Covid-19;	Anfotericina B lipossomal (5mg / kg /dia) por 14 dias.	Cirurgia e desbridamento foram realizados.	O paciente faleceu no dia 33 de sua hospitalização.
Moorthy A et al., 2021	Série de casos (n=18)	1- Mucormicose; 2- Covid-19; 3- Diabetes (n=16);	Todos os pacientes receberam anfotericina B lipossomal na dose de 3-5 mg / kg	Cirurgia e desbridamento foram realizados.	Onze dos pacientes sobreviveram, 6 faleceram e 1 não foi acompanhado.
Khatri A et al., 2021	Relato de caso	1- Mucormicose; 2- Covid-19; 3- Diabetes.	Anfotericina B lipossomal 550 mg / d e posaconazol oral de liberação retardada 300 mg / d. s	Desbridamento torácico.	O paciente faleceu no dia 175 de sua hospitalização.
Arana C et al., 2021	Série de casos (n=2) – apenas um caso foi considerado, pois apresentava detalhes do tratamento.	1- Mucormicose; 2- Covid-19; 3- Doença renal crônica e com transplante renal 5 anos antes.	Anfotericina B lipossomal 5mg / kg q24h juntamente com isavuconazol 200 mg / 8h por 24 dias.	Cirurgia e desbridamento foram realizados.	O paciente recebeu um total de 3 meses de isavuconazol, com evolução favorável.
Garg D et al., 2021	Relato de caso	1- Mucormicose; 2- Covid-19; 3- Diabetes.	Anfotericina lipossomal (3 mg / kg / dia) durante a internação e em regime ambulatorial por 25 dias após alta.	Lobectomia superior direita foi agendada.	A internação total do paciente foi de 54 dias e, depois desse período teve alta.

Fonte: Resultado da revisão literária realizada.

Quadro 4: Artigos excluídos após leitura do texto completo.

	Autor e Ano	Título	Motivo de exclusão
1	Swati AR et al., 2021	Rise of the phoenix: Mucormycosis in COVID-19 times	Texto completo não disponível.
2	Karimi-Galougahi, M.; Arastou, S.; Haseli, S.; 2021	Fulminant mucormycosis complicating coronavirus disease 2019 (COVID-19)	O artigo não apresentou detalhes sobre os medicamentos administrados (concentração e nome dos antifúngicos).
3	Ahmadikia K. et al., 2021	The double-edged sword of systemic corticosteroid therapy in viral pneumonia: A case report and comparative review of influenza-associated mucormycosis versus COVID-19 associated mucormycosis	A paciente não foi diagnosticada com mucormicose.
4	John TM. Et al., 2021	When Uncontrolled Diabetes Mellitus and Severe COVID-19 Converge: The Perfect Storm for Mucormycosis	O tratamento para a coinfeção não foi discutido nessa revisão.
5	Pasero D., et al, 2021	A challenging complication following SARS-CoV-2 infection: a case of pulmonary mucormycosis	Diagnóstico não fechado para Mucormicose.
6	Placik EA., et al, 2020	Bronchopleural fistula development in the setting of novel therapies for acute respiratory distress syndrome in SARS-CoV-2 pneumonia	O artigo não apresentou detalhes sobre os medicamentos administrados (concentração e dose).
7	Waizel-Haiat S, et al., 2021	A Case of Fatal Rhino-Orbital Mucormycosis Associated With New Onset Diabetic Ketoacidosis and COVID-19	O artigo não apresentou detalhes sobre os medicamentos administrados (concentração e dose).
8	McEntire, CRS et al., 2021	Neuroinfectious Disease Emergencies	Não associou COVID-19 com Mucormicose.
9	Rabagliati R. et al., 2021	COVID-19–Associated Mold Infection in Critically Ill Patients, Chile	O artigo não apresentou detalhes sobre os medicamentos administrados (concentração e dose).
10	Revannavar SM et al., 2021	COVID-19 triggering mucormycosis in a susceptible patient: a new phenomenon in the developing world?	O artigo não apresentou detalhes sobre os medicamentos administrados (concentração e dose).
11	Seo SK. et al., 2021	Infectious Disease Complications in Patients with Cancer	O artigo não apresentou detalhes sobre os medicamentos administrados (concentração e dose).
12	Muthu V et al., 2021	Is high-dose glucocorticoid beneficial in COVID-19?	Editorial.
13	Santosh ABR et al., 2021	Fungal Infections of Oral Cavity: Diagnosis, Management, and Association with COVID-19	O artigo não apresentou detalhes sobre os medicamentos administrados (concentração e dose).
14	Szarpak, 2021	Mucormycosis—A serious threat in the COVID-19 pandemic?	Editorial.

15	Gangneux, et al., 2021	Invasive fungal diseases during COVID-19: We should be prepared	Editorial.
16	Sarkar, et al., 2021	COVID-19 and orbital mucormycosis	Editorial.
17	Verma, et al., 2021	COVID-19 and Mucormycosis of the Craniofacial skeleton: Causal, Contributory or Coincidental?	Editorial.
18	Bellanger AP et al., 2021	Mixed mold infection with <i>Aspergillus fumigatus</i> and <i>Rhizopus microsporus</i> in a severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) patient.	Editorial.
19	Dallalzadeh LO et al., 2021	Secondary infection with rhino-orbital cerebral mucormycosis associated with COVID-19	Texto completo não disponível.
20	Sharma M et al., 2021	Post coronavirus disease mucormycosis: a deadly addition to the pandemic spectrum.	O artigo não apresentou detalhes sobre os medicamentos administrados (concentração e dose).
21	Rao R et al., 2021	Orbital infarction syndrome secondary to rhino-orbital mucormycosis in a case of COVID-19: Clinico-radiological features	O artigo não apresentou detalhes sobre os medicamentos administrados (concentração e dose).
22	Johnson AK et al., 2021	Pulmonary aspergillosis and mucormycosis in a patient with COVID-19	Diagnóstico não fechado para Mucormicose.
23	Fekkar A et al., 2021	Occurrence of Invasive Pulmonary Fungal Infections in Patients with Severe COVID-19 Admitted to the ICU	Sem detalhes do tratamento (realização de cirurgias ou não) nos casos de mucormicose.
24	Gonzalez-Calatayud M et al., 2021	Observational study of the suspected or confirmed cases of sars COV-2 infection needing emergency surgical intervention during the first months of the pandemic in a third level hospital: Case series	O artigo não apresentou detalhes sobre os medicamentos administrados (concentração e dose).
25	Monte Junior EP et al., 2021	Rare and Fatal Gastrointestinal Mucormycosis (<i>Zygomycosis</i>) in a COVID-19 Patient: A Case Report	O artigo não apresentou detalhes sobre os medicamentos administrados (concentração e dose).
26	Song G et al., 2020	Fungal Co-infections Associated with Global COVID-19 Pandemic: A Clinical and Diagnostic Perspective from China	O artigo não apresentou detalhes sobre os medicamentos administrados (concentração e dose).
27	Mrittika S et al., 2021	COVID-19 and Eye: A Review of Ophthalmic Manifestations of COVID-19.	O artigo não apresentou detalhes sobre os medicamentos administrados (concentração e dose).
28	Vanrell DAJ et al., 2021	Signo del atolón o signo del halo invertido en covid-19: a propósito de un caso	O artigo não apresentou detalhes sobre os medicamentos administrados (concentração e dose).

29	Werthman-Ehrenreich A et al., 2021	Mucormycosis with orbital compartment syndrome in a patient with COVID-19	O artigo não apresentou detalhes sobre os medicamentos administrados (concentração e dose).
30	Mekonnen ZK, et al., 2021	Acute Invasive Rhino-Orbital Mucormycosis in a Patient With COVID-19-Associated Acute Respiratory Distress Syndrome	O artigo não apresentou detalhes sobre os medicamentos administrados (concentração e dose).
31	Alekseyeva, Didenkoa, Chaudhryb 2021	Rhinocerebral Mucormycosis and COVID-19 Pneumonia	O artigo não apresentou detalhes sobre os medicamentos administrados (concentração e dose).

Fonte: Resultado da revisão literária realizada.

4. Discussão

O foco desse estudo foi responder o questionamento sobre quais seriam as intervenções disponíveis, seguras e eficazes e para o uso em pacientes coinfectados por Covid-19 e mucormicose. O Quadro 3 foi elaborada focando nos relatos de caso, uma vez que estudos mais robustos sobre o tema não estão disponíveis, considerando que esta é uma coinfeção relatada há pouco tempo.

O diagnóstico de mucormicose é estabelecido por manifestações clínicas características, achados radiológicos, exames histopatológicos e cultura do tecido afetado ou secreção nasal (mucormicose rinocerebral). Os exames recomendados para a detecção da contaminação pelo “fungo negro” são, principalmente, a ressonância magnética e tomografia computadorizada (Nehara, 2021).

O tratamento de infecções fúngicas requer uma abordagem multimodal envolvendo terapia antifúngica, desbridamento cirúrgico e reversão de imunossupressão na medida do possível. Hiperglicemia, cetoacidose diabética e distúrbios metabólicos fornecem um ambiente favorável para o crescimento de fungos e devem ser tratados com controle glicêmico e reposição de eletrólitos (Mekonnen, 2021).

Concomitantemente, desbridamento cirúrgico de tecido necrótico e terapia antifúngica com anfotericina B lipossomal ou combinação de anfotericina B e posaconazol ou caspofungina mostraram melhorar a sobrevivência (Mekonnen, 2021).

Diretrizes globais demonstraram abordagens detalhadas e diferentes para o diagnóstico e tratamento da mucormicose em 2019 pela Confederação Europeia de Micologia Médica (ECMM) e pelo Consórcio de Educação e Pesquisa do Grupo de Estudo de Micoses. Essas diretrizes apresentam que uma intervenção cirúrgica imediata e completa deve ser tomada em primeiro lugar. Além disso, os antifúngicos sistêmicos devem ser adicionados ao tratamento de primeira linha. Há uma forte recomendação de anfotericina B lipossomal em altas doses, juntamente com a dosagem adequada de isavuconazol e posaconazol, por via intravenosa. Ambos os triazóis também podem ser administrados como tratamento de resgate. Em pacientes de alto risco, como pacientes neutropênicos com doença enxerto contra hospedeiro, a profilaxia com posaconazol pode ser administrada. Não há dados suficientes sobre o uso de combinações de outros antifúngicos. A escolha limitada da terapia está criando uma pressão significativa sobre os pacientes de baixa renda. Ainda existe grande margem de incerteza, dessa forma, muito trabalho de pesquisa pode ser feito nesse sentido (Bhatt, 2021).

Mais especificamente em relação ao tratamento da mucormicose, o diagnóstico clínico ou clínico-radiológico, apoiado por microscopia direta rápida e indução com dose completa de anfotericina B lipossomal é o primeiro passo na gestão da mucormicose rino-órbito-cerebral - ROCM. Em situações com restrição de recursos, pode ser aceitável usar Anfotericina B Desoxicolato ou Anfotericina B Complexo Lipídico em pacientes com boa função renal. Esses têm eficácia relativamente

menor e maior toxicidade sistêmica em comparação com anfotericina B lipossomal. Não há nenhum dado robusto sobre o uso de terapia antifúngica combinada, e não é recomendado como parte das principais diretrizes de tratamento (Honavar, 2021).

Apesar de existirem poucos estudos sobre o tema, é possível identificar que pacientes com Covid-19, principalmente aqueles com algum tipo de imunocomprometimento e internados em UTI, possuem altas chances de co-contaminação. A mucormicose surge nesse cenário de co-infecção com Covid-19 pelos mesmos fatores, ou seja, pacientes com infectados com o vírus, com sistema imunológico comprometido e ambiente hospitalar que possibilite essa contaminação (Song, 2020).

Pode ser possível reduzir a incidência de ROCM em associação com Covid-19, otimizando as indicações para corticosteroides sistêmicos, uso criterioso de tocilizumabe, controle metabólico pró-ativo e minimizando o paciente exposição a fontes potenciais de infecção. O uso de Posaconazol oral profilático em indivíduos de alto risco é recomendado (Honavar, 2021).

Em um estudo retrospectivo, considerando apenas pacientes acometidos por mucormicose – sem Covid-19, quarenta e um pacientes com ROCM comprovado por biópsia foram identificados ao longo de 12 anos; 23 (56%) desses pacientes eram hispânicos e 34 (83%) eram diabéticos. Os pacientes tratados com terapia com polienecaspofungina (6 pacientes avaliáveis) tiveram sucesso (100% vs. 45%; $P = 0,02$) e tempo de sobrevivência de KaplanMeier superior ($P = 0,02$), em comparação com pacientes tratados com monoterapia com polieno. Pacientes tratados com complexo lipídico de anfotericina B tiveram sucesso inferior (37% vs. 72%; $P = 0,03$) e um maior taxa de falha clínica (45% vs. 21%; $P = 0,04$), em comparação com pacientes que receberam outros polienos. No entanto, os pacientes tratados com complexo lipídico de anfotericina B mais caspofungina tiveram sucesso superior (100% vs. 20%; $P = 0,009$) e tempo de sobrevivência maior ($P = 0,01$), em comparação com os pacientes que receberam complexo lipídico de anfotericina B sozinho. O benefício da terapia combinada, em comparação com monoterapia, foi mais pronunciada em pacientes com envolvimento cerebral (taxa de sucesso, 100% vs. 25%; $P = 0,01$). Na análise multivariada, apenas o recebimento da terapia combinada foi significativamente associado a melhores resultados (odds ratio, 10,9; intervalo de confiança de 95%, 1,3 – ∞ ; $P = 0,02$) (Reed, 2008).

Avaliando a literatura encontrada sobre o tema, é possível confirmar que essa coinfeção está associada à alta mortalidade. Considerando os estudos trazidos nesse trabalho, o total de pacientes avaliados foi de 50. Desses, 1 não teve continuidade em seu acompanhamento e 18 faleceram.

Equipe multidisciplinar composta por otorrinolaringologista, oftalmologista, infectologista e neurocirurgião, entre outros, devem ser envolvidos no manejo do paciente (Veisi, 2021).

5. Conclusão

A primeira conduta que deve ser avaliada pelos profissionais de saúde é o controle da glicemia do paciente que for recebido na unidade com PCR positivo para Covid-19. O descontrole da diabetes foi relatado, na maioria dos estudos, como causa relacionada à coinfeção com o “fungo negro”.

Ademais, é preciso avaliar a conduta com o uso de corticoides, uma vez que essa infecção está associada ao uso dessa classe de medicamentos. É preciso que a equipe médica e de enfermagem fiquem atentas aos sinais de inchaços faciais ou escurecimento de tecidos, pois esses podem ser indicativos dessa infecção. O diagnóstico e tratamento precoce são de fundamental importância para a boa evolução do paciente.

O desenvolvimento de protocolo sobre o manejo desses pacientes é indicado para nortear a consulta dos profissionais de saúde no Distrito Federal e no Brasil, como um todo.

Como limitação desse estudo, é importante salientar que, por ser uma coinfeção recente no cenário mundial, ainda não existem estudos robustos sobre o melhor tratamento. Nesse sentido, é preciso que estudos clínicos randomizados futuros sejam publicados, para que a melhor alternativa terapêutica seja validada.

Referências

- Arana, C., Ramírez, R.E.C., Xipell, M., et al. (2021). Mucormycosis associated with covid19 in two kidney transplant patients. *Transpl Infect Dis*. <https://doi.org/10.1111/tid.13652>. Epub ahead of print. PMID: 34038014.
- Arksey H. & O'Malley L. (2005). Scoping studies: towards a methodological framework. *Int J Soc Res Methodol*.8(1):19-32
- Bayram, N., Ozsaygılı, C., Sav, H., et al. (2021). Susceptibility of severe COVID-19 patients to rhino-orbital mucormycosis fungal infection in different clinical manifestations. *Jpn J Ophthalmol*. <https://doi.org/10.1007/s10384-021-00845-5>. Epub ahead of print. PMID: 34057620; PMCID: PMC8165350.
- Bhatt, K., Agolli, A., Patel, M.H., et al. (2021). High mortality co-infections of COVID-19 patients: mucormycosis and other fungal infections. *Discoveries (Craiova)*. <https://doi.org/10.15190/d.2021.5>. PMID: 34036149; PMCID: PMC8137279.
- Garg, D., Muthu, V., Sehgal, I.S., et al. (2021). Coronavirus Disease (Covid-19) Associated Mucormycosis (CAM): Case Report and Systematic Review of Literature. *Mycopathologia*. <https://doi.org/10.1007/s11046-021-00528-2>. Epub 2021 Feb 5. PMID: 33544266; PMCID: PMC7862973.
- Honavar, S.G. (2021). Code Mucor: Guidelines for the Diagnosis, Staging and Management of Rhino-Orbito-Cerebral Mucormycosis in the Setting of COVID-19. *Indian J Ophthalmol*. https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_1165_21. PMID: 34011699.
- Kanwar, A., Jordan, A., Olewiler, S., et al. (2021). A Fatal Case of Rhizopus azygosporus Pneumonia Following COVID-19. *J Fungi (Basel)*. <https://doi.org/10.3390/jof7030174>. PMID: 33670842; PMCID: PMC7997212.
- Khatri, A., Chang, K.M., Berlinrut, I., et al. (2021) Mucormycosis after Coronavirus disease 2019 infection in a heart transplant recipient - Case report and review of literature. *J Mycol Med*. <https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2021.101125>. Epub 2021 Apr 2. PMID: 33857916; PMCID: PMC8017948.
- Krishna, D.S., Raj, H., Kurup, P., et al. (2021). Maxillofacial Infections in Covid-19 Era-Actuality or the Unforeseen: 2 Case Reports. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. <https://doi.org/10.1007/s12070-021-02618-5>. Epub ahead of print. PMID: 34026593; PMCID: PMC8127475.
- Kubin, C. J., McConville, T. H., Dietz, D., et al. (2021). Characterization of Bacterial and Fungal Infections in Hospitalized Patients with COVID-19 and actors Associated with Healthcare-associated Infections. *Open Forum infectious Diseases*. ofab201. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofab201>
- Maini, A., Tomar, G., Khanna, D., et al. (2021). Sino-orbital mucormycosis in a COVID-19 patient: A case report. *Int J Surg Case Rep*. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2021.105957>. Epub 2021 May 4. PMID: 33964720; PMCID: PMC8093005.
- Mehta, S. & Pandey, A. (2020). Rhino-Orbital Mucormycosis Associated With COVID-19. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.10726>. PMID: 33145132; PMCID: PMC7599039.
- Mekonnen, Z.K., Ashraf, D.C., Jankowski, T., et al. (2021). Acute Invasive Rhino-Orbital Mucormycosis in a Patient With COVID-19-Associated Acute Respiratory Distress Syndrome. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. <https://doi.org/10.1097/IOP.0000000000001889>. PMID: 33229953; PMCID: PMC7927902.
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., et al. (2009). The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and MetaAnalyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med* 6(7): e1000097.
- Moorthy, A., Gaikwad, R., Krishna, S., et al. (2021). SARS-CoV-2, Uncontrolled Diabetes and Corticosteroids-An Unholy Trinity in Invasive Fungal Infections of the Maxillofacial Region? A Retrospective, Multi-centric Analysis. *J Maxillofac Oral Surg*. <https://doi.org/10.1007/s12663-021-01532-1>. Epub ahead of print. PMID: 33716414; PMCID: PMC7936599.
- Nehara, H.R., Puri, I., Singhal, V., et al. (2021). Rhinocerebral mucormycosis in COVID-19 patient with diabetes a deadly trio: Case series from the northwestern part of India. *Indian J Med Microbiol*. <https://doi.org/10.1016/j.ijmmb.2021.05.009>. Epub ahead of print. PMID: 34052046; PMCID: PMC8153224.
- Ouzzani, M., Hammady, H., Fedorowicz, Z., et al. (2016) Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>.
- Pandiar, D., Kumar, N. S., Anand, R., Kamboj, M. & Narwal, A. (2021). Does COVID 19 generate a milieu for propagation of mucormycosis? *Medical Hypotheses*. v.152. Elsevier.
- Reed, C., Bryant, R., Ibrahim, A.S., et al. (2008). Combination polyene-caspofungin treatment of rhino-orbital-cerebral mucormycosis. *Clin Infect Dis*. <https://doi.org/10.1086/589857>. PMID: 18558882; PMCID: PMC2793535.
- Saldanha, M., Reddy, R. & Vincent, M.J. (2021). Paranasal Mucormycosis in COVID-19 Patient. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2021 Apr 22:1-4. <https://doi.org/10.1007/s12070-021-02574-0>. Epub ahead of print. PMID: 33903850; PMCID: PMC8060684.
- Sen, M., Lahane, S., Lahane, TP., et al. (2021). Mucor in a Viral Land: A Tale of Two Pathogens. *Indian J Ophthalmol*. https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_3774_20. PMID: 33463566; PMCID: PMC7933891.
- Singh, A. K., Singh, R. & Joshi, S. R. (2021). A Misra. Mucormycosis in COVID-19: A systematic review of cases reported worldwide and in India. *Diabetes & Metabolic Syndrome*. Elsevier.

Song, G., Liang, G. & Liu, W. (2020). Fungal Co-infections Associated with Global COVID-19 Pandemic: A Clinical and Diagnostic Perspective from China. *Mycopathologia*. <https://doi.org/10.1007/s11046-020-00462-9>. Epub 2020 Jul 31. PMID: 32737747; PMCID: PMC7394275.

The Joanna Briggs Institute – JBI. (2015). *Joanna Briggs Institute Reviewers' Manual* edition/supplement, Australia.

Veisi, A., Bagheri, A., Eshaghi, M., et al. (2021). Rhino-orbital mucormycosis during steroid therapy in COVID-19 patients: A case report. *Eur J Ophthalmol*. <https://doi.org/10.1177/11206721211009450>. Epub ahead of print. PMID: 33843287.