CAPÍTULO 64

MUCORMICOSE EM PACIENTES COM COVID-19

[DOI 10.4322/978-65-995353-2-1.c64](https://doi.org/10.4322/978-65-995353-2-1.c64)

Letícia Rafaella Marinho Honorato¹, Thalita Oliveira da Silva Borba¹, Alícia Lima de Lira¹, Anne Caroline da Silva Freire de Sá¹, Erick Lúcio Souza Santos¹, Fernanda Maria Matos Aragão de Souza², Jadson da Silva Santana³, André Almeida Antunes⁴, Arthur Mendes Lima⁵, Rafael de Sousa Carvalho Sabóia⁶

¹ Centro Universitário Tabosa de Almeida ASCES-UNITA, (leticiamarinho@hotmail.com)

¹ Centro Universitário Tabosa de Almeida ASCES-UNITA, (thalita.borba00@gmail.com)

¹ Centro Universitário Tabosa de Almeida ASCES-UNITA, (alicialira2000@gmail.com)

¹ Centro Universitário Tabosa de Almeida ASCES-UNITA, (annecarolinefreiree@gmail.com)

¹ Centro Universitário Tabosa de Almeida ASCES-UNITA, (ErickLucioEL@Gmail.com)

² Graduada em Odontologia / Centro Universitário Tabosa de Almeida ASCES-UNITA, (aragaofernanda22@gmail.com)

³ Universidade Federal de Pernambuco - UFPE, (jadsonufpe@gmail.com)

⁴ Centro Universitário de Belo Horizonte - UniBH, (andredemu@yahoo.com.br)

⁵ Universidade Federal de Juiz de Fora, (arthurmlima@hotmail.com)

⁶ Docente / Centro Universitário Tabosa de Almeida ASCES-UNITA, (rafaelsaboia@asc.es.edu.br)

Resumo

Objetivo: Revisar a literatura acerca da relação da mucormicose com a COVID-19, bem como avaliar a importância do diagnóstico precoce de mucormicose pelo cirurgião-dentista. **Método:** Revisão de Literatura de artigos científicos nos idiomas português e inglês, publicados entre os anos de 2020 e 2021, com exceção dos conceitos históricos. Os critérios de inclusão, foram artigos científicos de relatos de caso, série de casos e estudos retrospectivos que tratam da infecção mucormicose e sua relação com a COVID-19. Foram excluídos trabalhos de conclusão de curso, dissertações e teses, bem como resumos de anais de congressos. **Resultados:** Os artigos mostram a relação da mucormicose com a COVID-19, principalmente em pacientes que possuem comorbidades e/ou fizeram tratamento com corticosteróides intravenosos para a COVID-19. Além disso, é comprovada a alta mortalidade da mucormicose mesmo sob

tratamento, fazendo-se necessário, portanto, o diagnóstico precoce da infecção. **Conclusões:** A incidência de mucormicose aumentou dramaticamente com taxas de mortalidade mais altas em pacientes com COVID-19 grave. Devido à agressividade da mucormicose, principalmente em pacientes com histórico de COVID-19 associado a comorbidades, faz-se necessário uma maior preparação dos profissionais e uma atenção multiprofissional a fim de realizar o diagnóstico precoce da infecção. Destaca-se também a atuação do Cirurgião-Dentista no diagnóstico precoce, devido à proximidade profissional com as áreas de manifestação clínica da mucormicose.

Palavras-chave: Mucormicose; SARS-COV-2; COVID-19; Odontologia; Diagnóstico Precoce.

Área Temática: Estudo de Revisão

E-mail do autor principal: leticiamarinhoh@hotmail.com

1 INTRODUÇÃO

A mucormicose, popularmente conhecida como fungo negro, é o nome dado à infecção fúngica pelos mucormicetos, que pertencem à ordem Mucorales e ao subfilo Mucoromycotina. Os agentes mais comuns de mucormicose são *Rhizopus spp.*, *Mucor spp.*, e *Lichtheimia spp.*, gêneros de outros Mucorales, como *Rhizomucor*, *Saksenaea*, *Cunninghamella*, e *Apophysomyces*, são menos comuns (SKIADA et al., 2018). A mucormicose é uma infecção fúngica relativamente incomum, mas implacavelmente destrutiva, de alta mortalidade e é encontrada predominantemente em pacientes imunocomprometidos, especialmente em pacientes com malignidades hematológicas (HMs) ou receptores de transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas (alo-TCTH) (LEWIS e KONTOYIANNIS, 2013).

Em pacientes suscetíveis, é caracterizada por invasão direta com necrose tecidual marcada de estruturas adjacentes seguida por rápida progressão e angioinvasão da mucosa nasal e sinusal para a órbita e o cérebro. O envolvimento rino-orbital é uma condição sensível ao tempo que deve ser reconhecida e tratada prontamente para evitar mortalidade e morbidade (BAYRAM et al., 2021). A mucormicose também pode acometer o meio oral a partir de duas origens: disseminada, causada pela extensão transpalatal de uma infecção rinocerebral prévia; ou ser originada do contato direto com uma ferida preexistente na cavidade oral (CHEONG et al., 2017; AFROZE et al., 2017). Os sinais da infecção podem se apresentar como ulcerações necróticas locais, acompanhadas de destruição óssea, podendo resultar em disseminação hematogênica, levando à infecção fulminante e morte (EPSTEIN et al., 2016).

O diagnóstico definitivo de mucormicose requer amostragem direta do tecido infectado para pesquisar hifas fúngicas angioinvasivas em forma de fita características no tecido necrótico. No entanto, com exceção da doença cutânea e sinusal, a biópsia muitas vezes não é

viável em trombocitopênicos, especialmente se uma lesão suspeita estiver localizada em um local de tecido profundo, como o pulmão. Portanto, a suspeita precoce da infecção é essencial para o tratamento oportuno, visto que os ensaios de antígenos atualmente disponíveis são usados para rastrear infecções fúngicas (ou seja, galactomanana, 1,3-b-dglucana) não ajudam no diagnóstico de mucormicose (LEWIS e KONTOYIANNIS, 2013).

O diagnóstico precoce é crucial para iniciar prontamente as intervenções terapêuticas necessárias para prevenir a invasão progressiva do tecido e suas sequelas devastadoras, minimizando o efeito de desfigurar a cirurgia corretiva e melhorando o resultado e a sobrevida. Da mesma forma, as terapias antifúngicas com atividade contra a mucormicose (anfotericina B lipossomal e posaconazol) são menos eficazes se não forem iniciadas nos estágios iniciais da infecção. A cirurgia, quando necessária e possível, deve ser muito agressiva. Não apenas os tecidos necróticos, mas também os tecidos infectados ao redor com aparência saudável devem ser removidos, pois a velocidade de extensão da infecção pelas hifas de *Mucorales* é alta (SKIADA et al., 2018).

A COVID-19, doença causada pelo SARS-COV-2 (coronarívus), é uma crise de saúde pública global associada a mortalidade e morbidade substanciais em todo o mundo. Embora a COVID-19 afete principalmente os pulmões, diferentes complicações da doença, como lesão miocárdica, arritmia, eventos tromboembólicos e desregulação imunológica, são relatadas. A doença afeta as respostas das células T auxiliares, incluindo a síndrome de liberação de citocinas, que pode abrir a porta para coinfeções. O risco de coinfeções em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), recebendo antibióticos de amplo espectro, corticosteroides e com suporte de ventilação invasiva ou não invasiva é ainda maior. (BAYRAM et al., 2021).

Em 11 de junho de 2021 a Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) e a Organização Mundial da Saúde (OMS) relatam que, há o crescente número nas notificações de casos de Mucormicose (CAM) associada a COVID-19, principalmente em pessoas com doenças subjacentes, como diabetes mellitus (DM), cetoacidose diabética ou em uso de esteróides. Nesses pacientes, a manifestação clínica mais frequente é a mucormicose rino-orbitária, seguida de mucormicose rino-orbitária-cerebral e de manifestações em meio oral, que se apresentam como infecções secundárias e ocorrem após a infecção por SARS-COV-2. Com isso, dado o potencial aumento de casos de mucormicose associada a COVID-19 na região das Américas, a OPAS e a OMS recomendam que os Estados Membros preparem os serviços de saúde a fim de minimizar a morbidade e mortalidade devido para a CAM.

O tema foi escolhido devido ao seu caráter inovador e de grande relevância para a comunidade científica no período estudado, pois, a partir de estudos e divulgação deste conhecimento os profissionais podem priorizar o monitoramento dos pacientes com COVID-19 grave e/ou que apresentam comorbidades, a fim de realizar o diagnóstico precoce de coinfeções como a mucormicose, que apresentam altos índices de agressividade e mortalidade nos pacientes afetados.

O objetivo deste trabalho foi discutir, com base nas evidências científicas, a relação da mucormicose com a COVID-19, bem como avaliar a importância do diagnóstico precoce de mucormicose pelo cirurgião-dentista.

2 MÉTODO

Esta revisão de literatura narrativa é classificada como um estudo exploratório e observacional. Foram utilizados artigos científicos nos idiomas português e inglês, publicados entre os anos de 2020 e 2021, com exceção dos conceitos históricos. A busca foi realizada nas bases de dados PubMed e Scielo, os Descritores em Saúde (DeCS): mucormicose, COVID-19, SARS-COV-2 e assistência odontológica, e Medical Subject Headings (MeSH): mucormycosis, COVID-19, SARS-COV-2 e dental care. Os critérios de inclusão, foram artigos científicos de relatos de caso, série de casos e estudos retrospectivos que tratam da infecção mucormicose e sua relação com a COVID-19. Foram excluídos trabalhos de conclusão de Curso, dissertações e teses, bem como resumos de anais de congressos. Após selecionados, foram eliminados os artigos em duplicidade, depois foram escolhidos pelos títulos e pela leitura dos resumos, sendo selecionados os mais adequados para o desenvolvimento do trabalho.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir da busca realizada no período de junho e julho de 2021, foram encontrados 150 artigos científicos relacionados ao tema estudado, publicados entre os anos 2020 e 2021, sendo sua maioria artigos internacionais, qualitativos e de relatos de casos. Foram incluídos artigos publicados apenas no ano de 2021, com exceção de artigos que possuíam contextos históricos acerca da mucormicose, bem como seu diagnóstico, apresentação clínica, tratamento e prognóstico. Dos artigos utilizados, 8 foram de relatos de casos, 3 notas técnicas de organizações nacionais e internacionais de saúde e 1 estudo retrospectivo.

A mucormicose, causada por um grupo de fungos chamados mucormicetos, é uma infecção rara, mas potencialmente fatal, se tratada de forma inadequada. Frequentemente,

referido como o chamado fungo negro, a incidência de mucormicose aumentou mais rapidamente durante a segunda onda em comparação com a primeira onda de COVID-19 na Índia, com pelo menos 14.872 casos em 28 de maio de 2021. O estado de Gujarat sozinho contribuiu para o maior número de casos, com pelo menos 3.726 casos de mucormicose em pacientes com COVID-19 ativo e recuperado, seguido pelo estado de Maharashtra (RAUT e HUY, 2021).

Devido a isso, o Conselho Indiano de Pesquisa Médica (2021) divulgou diretrizes para a triagem, diagnóstico e tratamento da mucormicose em pacientes com COVID-19, a fim de proporcionar um maior conhecimento acerca da infecção e, consequentemente, um diagnóstico precoce e uma maior sobrevida dos pacientes. O Conselho destaca sinais e sintomas de alerta como dor e vermelhidão ao redor dos olhos e/ou nariz, febre, dor de cabeça, tosse, falta de ar, vômitos sangrentos e estado mental alterado. Além disso, evidencia a importância de uma equipe multiprofissional, composta por microbiologista, intensivista especialista em medicina interna, neurologista, especialista em otorrinolaringologia, oftalmologista, dentista, cirurgião bucomaxilofacial/plástico e bioquímico.

Tabela 1. Manifestações clínicas da mucormicose de acordo com o histórico médico e local dos pacientes encontrados nos principais trabalhos utilizados e seus respectivos autores.

AUTORES	LOCAL E ANO	GÊNERO E IDADE	COMORBIDADE / FATOR DE RISCO	MANIFESTAÇÃO CLÍNICA
Saldanha, Reddy e Vicent	Índia - 2021	Mulher - 32 anos	COVID-19 e Diabetes descompensada	Paranasal e Rino-orbital
Maini et al	Índia - 2021	Homem - 38 anos	COVID-19 grave	Rino-orbital
Pauli et al	América - 2021	Mulher - 50 anos	COVID-19 e Diabetes tipo 2	Lesão em palato
Buil et al	Países Baixos - 2021	Homem - 50 anos; Homem - 50 anos; Homem - 60 anos; Homem - 70 anos; (4 pacientes)	COVID-19 grave; COVID-19 grave; COVID-19 grave, leucemia linfocítica, diabetes e obesidade; COVID-19 grave, diabetes e AVE*;	Orofaringe; Pulmonar; Pulmonar e disseminada; Rino-orbital;
Ravani et al	Índia - 2021	20 Homens 11 mulheres Idade média 56,3 anos (31 pacientes)	30 com diabetes descompensado; 19 com COVID-19; 19 com hipertensão; 2 com doença renal; 1 com isquemia cardíaca;	31 pacientes com mucormicose rino-orbital
OPAS/OMS	América - 2021	9 Homens 7 Mulheres Idade média 51,9 anos (16 pacientes)	16 com COVID-19; 11 com diabetes; 8 com hipertensão; 3 com obesidade; 2 com doença cardíaca; 1 com insuficiência renal;	9 Rino-orbital; 4 Rino-orbital-cerebral; 3 Pulmonar;

* AVE = Acidente Vascular Encefálico.

Fonte: Autoria própria, 2021.

Em estudos, os autores Ravani (2021), Saldanha (2021) e Paul (2021) destacam que a COVID-19 associada a um histórico médico de diabetes descompensada, hipertensão e insuficiência renal crônica são fatores fundamentais para o desenvolvimento de infecções secundárias como a mucormicose. O autor Bayram (2021) complementa ao realizar um estudo com 32814 pacientes hospitalizados com COVID-19 e, dentre esses, 11 pacientes apresentaram mucormicose, sendo 9 homens e 2 mulheres, 8 com diabetes tipo 2, 3 com insuficiência renal crônica, 2 com insuficiência renal aguda e todos apresentaram síndrome respiratória aguda grave.

Contudo, o estudo de Buil et al (2021) acompanhou 4 casos pacientes hospitalizados na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) devido à COVID-19 e que apresentaram mucormicose pulmonar, rino-orbitária, cerebral e disseminada e, desses, apenas 1 paciente apresentava histórico médico de condições debilitantes, leucemia linfocítica, diabetes e obesidade. Na conclusão do trabalho, o autor destaca, portanto, a necessidade de maior atenção aos pacientes que realizam o uso de corticosteróides no tratamento da COVID-19, principalmente na presença de fatores de risco, devido ao mau prognóstico da mucormicose e à necessidade de uma abordagem cirúrgica agressiva quando a mucormicose invasiva é diagnosticada.

Acerca da apresentação clínica da mucormicose, a Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) juntamente com a Organização Mundial da Saúde (OMS) (2021) apresentam o dado que, de 187 pessoas com mucormicose, 62,6% apresentaram mucormicose rino-orbital e 23,5% mucormicose rino-orbital-cerebral. Ravani et al (2021) também destaca as alterações possíveis de serem observadas em exames de imagem de pacientes com mucormicose rino-orbital e rino-orbital-cerebral, são elas: celulose orbital (inflamação dos tecidos moles), envolvimento do músculo extraocular, neurite óptica, erosão da parede orbital óssea, pansinusite etmóide, esfenóide e maxilar, trombose do seio cavernoso, envolvimento cerebral e trombose da artéria carótida interna.

Pakdel et al (2021) complementa ao realizar um estudo transversal no Irã com 58 pacientes com COVID-19 positivo de transcriptase reversa em tempo real reação em cadeia da polimerase (RT-PCR) para amostras de swab nasofaríngeo ou orofaríngeo, aspirado traqueal e / ou lavado broncoalveolar (LBA) e que apresentaram mucormicose em um intervalo menor que 3 meses. Desse total, as manifestações clínicas foram: congestão ou bloqueio nasal 2 (13%), febre 4 (26%), cefaleia 5 (33%), necrose do palato 5 (33%), edema facial unilateral 9 (60%), dor facial periorbital unilateral 11 (73%), ptose palpebral 11 (73%), perda aguda de visão 11 (73%), paralisia dos nervos cranianos 9 (60%) e sintomas otológicos 1 (7%).

Contudo, Paul et al (2021) apresentaram relato de caso de mucormicose também associada à COVID-19, mas pela primeira vez no na América do Sul com apresentação clínica em mucosa de palato duro. A paciente de 50 anos com diabetes tipo 2 e com diagnóstico de COVID-19, confirmado pela detecção de RNA viral da síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 (SARS-CoV-2) via reação em cadeia da polimerase. O diagnóstico foi feito cerca de 8 dias antes da consulta e a paciente não relatava história de tratamento odontológico recente ou qualquer tipo de trauma e referia uso de prótese parcial removível. A paciente apresentava lesão única, ulcerada e profunda, de cerca de 2 cm, localizada no centro do palato duro. Com

isso, para realizar o diagnóstico diferencial, foi realizada a biópsia incisional e, a partir do exame histopatológico, o diagnóstico morfológico de mucormicose foi confirmado.

4 CONCLUSÃO

Em conclusão, os resultados dos artigos estudados mostram que a incidência de mucormicose aumentou dramaticamente com taxas de mortalidade mais altas em pacientes com COVID-19 grave. Estes resultados demonstram que o prognóstico de mucormicose pode ser pior após infecção grave pelo SARS-CoV-2. A desregulação imunológica relacionada à SARS-CoV-2, o uso disseminado de esteroides/antibióticos de amplo espectro e o suporte ventilatório parecem ser os principais fatores que tornam os pacientes suscetíveis. Outros artigos também ressaltam a suscetibilidade à mucormicose por pacientes que possuem comorbidades ou condições debilitantes, sendo esses, juntamente com a COVID-19, fatores de risco para a mucormicose. Devido a gravidade e a variedade de manifestações clínicas da mucormicose, fica clara, portanto, a importância da assistência multiprofissional no diagnóstico precoce da infecção. Por fim, destaca-se a relevância do cirurgião-dentista no diagnóstico precoce de mucormicose, devido à proximidade profissional com as áreas de manifestações clínicas da infecção, bem como o exame físico das estruturas da face associado à interpretação do histórico médico do paciente ser parte da rotina do profissional.

REFERÊNCIAS

AFROZE, S. N.; KORLEPARA, R.; RAO, G. V.; MADALA, J.. Mucormycosis in a diabetic patient: a case report with an insight into its pathophysiology. **Contemporary clinical dentistry**, v. 8, n. 4, p. 662-666, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29326525/>. Acesso em: 19 jul. 2021.

BAYRAM, N.; OZSAYGILI, C.; SAV, H.; *et al.* Susceptibility of severe COVID-19 patients to rhino-orbital mucormycosis fungal infection in different clinical manifestations. **Japanese Journal of Ophthalmology**, Turquia, v. 65, p. 515–525, 2021. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10384-021-00845-5#citeas>. Acesso em: 19 jul. 2021.

BUIL, J. B. *et al.* Case series of four secondary mucormycosis infections in COVID-19 patients, the Netherlands, December 2020 to May 2021. **Euro Surveill**, Países Baixos, v. 26, n. 23, p. 2100510, 2021. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8165350/pdf/10384_2021_Article_845.pdf. Acesso em: 20 jul. 2021.

CHEONG, H. S.; KIM, S. Y.; KI, H. K.; *et al.* Oral mucormycosis in patients with haematologic malignancies in a bone marrow transplant unit. **Mycoses**, v. 60, n. 12, p. 836-

841, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28877386/>. Acesso em: 19 jul. 2021.

EPSTEIN, J. B.; KUPFERMAN, S. B.; ZABNER, R.; *et al.* Early diagnosis and successful management of oral mucormycosis in a hematopoietic stem cell transplant recipient: case report and literature review. **Supportive Care in Cancer**, v. 24, n. 8, p. 3343-3346, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26971955/>. Acesso em: 19 jul. 2021.

INDIAN COUNCIL OF MEDICAL RESEARCH. Evidence based advisory in the time of COVID-19 (screening, diagnosis & management of mucormycosis). **Department of Health Research Ministry of Health and Family Welfare**, Government of India, Índia, 2021.

Disponível em:

https://www.icmr.gov.in/pdf/covid/techdoc/Mucormycosis_ADVISORY_FROM_ICMR_In_COVID19_time.pdf. Acesso em: 20 jul. 2021.

LEWIS, R. E.; KONTOYIANNIS, D. P. Epidemiology and treatment of mucormycosis. **Future Microbiology**, Itália, v. 8, n. 9, p. 1163-1175, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24020743/>. Acesso em: 19 jul. 2021.

PAKDEL, F. *et al.* How COVID-19 Impacted on Rhino-Orbital-Cerebral Mucormycosis. **Indian Journal of Clinical and Experimental Ophthalmology**, Índia, v. 7, n. 2, p. 257-258, 2021. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/myc.13334>. Acesso em: 21 jul. 2021.

PAULI, M. A.; PEREIRA, L. M.; MONTEIRO, M. L.; *et al.* Painful palatal lesion in a patient with COVID-19. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology**, Santa Catarina, v. 131, n. 6, p. 620-625, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8005255/pdf/main.pdf>. Acesso em: 20 jul. 2021.

SALDANHA, M.; REDDY, R.; VINCENT, M. J. Title of the Article: Paranasal Mucormycosis in COVID-19 Patient. **Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery**, Índia, 2021. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12070-021-02574-0>. Acesso em: 20 jul. 2021.

RAUT, A.; HUY, N. T. Rising incidence of mucormycosis in patients with COVID-19: another challenge for India amidst the second wave?. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. S2213-2600, n. 21, p. 00265-4., 3 jun. 2021. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00265-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00265-4). Acesso em: 21 jul. 2021.

RAVINI, S. A.; AGRAWAL, G. A.; LEUVA, P. A.; *et al.* Rise of the phoenix: Mucormycosis in COVID-19 times. **Indian Journal of Ophthalmology**, Índia, v. 69, n. 6, p. 1563-1568, 2021. Disponível em: <https://journals.lww.com/ijo/pages/default.aspx>. Acesso em: 20 jul. 2021.

SKIADA, A.; LASS-FLOERL, C.; KLIMBO, N.; *et al.* Challenges in the diagnosis and treatment of mucormycosis. **Medical Mycology**, v. 56, n. S1, p. S93-S101, 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6251532/pdf/myx101.pdf>. Acesso em: 19 jul. 2021.