

Ocorrência de murcomicose associada a Covid-19
Occurrence of murcomycosis associated with Covid-19
Aparición de murcomicosis asociada a Covid-19

João Gabriel de Oliveira Clemente. Pós-Graduando na Academia de Ciências e Tecnologia de São José do Rio Preto. São José de Rio Preto, São Paulo. Email: gajoao17@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8393-5175>

Resumo

Introdução: O objetivo desse estudo é evidenciar a ocorrência de mucormicose em associada a infecção por COVID-19. **Metodologia:** A pesquisa caracteriza-se como um estudo exploratório, documental desenvolvido por meio de uma análise descritiva através da revisão da literatura, com base no método indutivo e na técnica da pesquisa bibliográfica, a fim de se avaliar a ocorrência de murcomicose em pacientes diagnosticados com COVID-19. Para a seleção das publicações utilizou-se as palavras chaves: COVID-19, Fungemia, Infecção por mucorales. Os dados obtidos foram extraídos por meio das bases de dados: PubMed, Lilacs, Eventos científicos, CAPES e ERIC. Utilizando-se dos seguintes critérios de inclusão: os artigos completos, dissertações e teses publicadas entre 2019 a 2021. Os critérios de exclusão foram: os artigos, dissertações e teses duplicadas, os artigos que não estivesse exclusivamente relacionada à doença renal crônica e artigos que estavam fora da faixa de data selecionada. **Resultados:** Foram selecionados 14 artigos encontrados nas bases de dados previamente determinadas fazendo uso dos descritores: COVID-19, Fungemia e Infecção por mucorales em três idiomas (inglês, português e espanhol). **Discussão:** A maioria dos casos relatados ocorreram na Índia (72%) sendo predominante em homens com histórico de diabetes mellitus e que fizeram uso de glicocorticoides durante o tratamento para COVID-19. Esses pacientes apresentaram altas taxas de mortalidade (cerca de 34%) sendo a cirurgia uma opção para melhora terapêutica. **Conclusão:** É necessário que os profissionais e pesquisadores da saúde controlem prontamente a infecção entendendo sua amplitude influencia e gravidade especialmente quando associados a COVID-19. **Palavras-chave:** COVID-19. Fungemia. Infecção por Murcomorales.

Abstract

Introduction: The objective of this study is to highlight the occurrence of mucormycosis associated with COVID-19 infection. **Methodology:** The research is characterized as an exploratory, documentary study developed through a descriptive analysis through literature review, based on the inductive method and the technique of bibliographic research, in order to evaluate the occurrence of murcomycosis in diagnosed patients with COVID-19. For the selection of publications, the keywords were used: COVID-19, Fungemia, Infection by mucorales. The data obtained were extracted through the following databases: PubMed, Lilacs, Scientific Events, CAPES and ERIC. Using the following inclusion criteria: complete articles, dissertations and theses published between 2019 and 2021. The exclusion criteria were: articles,

dissertations and duplicate theses, articles that were not exclusively related to chronic kidney disease and articles that were outside the selected date range. **Results:** 14 articles found in previously determined databases were selected using the descriptors: COVID-19, Fungemia and Infection by mucorales in three languages (English, Portuguese and Spanish). **Discussion:** Most of the reported cases occurred in India (72%) being predominant in men with a history of diabetes mellitus and who used glucocorticoids during treatment for COVID-19. These patients had high mortality rates (about 34%) and surgery was an option for therapeutic improvement. **Conclusion:** It is necessary for health professionals and researchers to promptly control the infection, understanding its amplitude, influence and severity, especially when associated with COVID-19.

Keywords: COVID-19. Fungemia. Murcomorales infection.

Resumen

Introducción: El objetivo de este estudio es resaltar la ocurrencia de mucormicosis asociada a la infección por COVID-19. **Metodología:** La investigación se caracteriza por ser un estudio exploratorio, documental desarrollado a través de un análisis descriptivo a través de revisión bibliográfica, basado en el método inductivo y la técnica de investigación bibliográfica, con el fin de evaluar la ocurrencia de murcomicosis en pacientes diagnosticados con COVID-19. Para la selección de publicaciones se utilizaron las palabras clave: COVID-19, Fungemia, Infección por mucorales. Los datos obtenidos fueron extraídos a través de las siguientes bases de datos: PubMed, Lilacs, Scientific Events, CAPES y ERIC. Utilizando los siguientes criterios de inclusión: artículos completos, disertaciones y tesis publicadas entre 2019 y 2021. Los criterios de exclusión fueron: artículos, disertaciones y duplicados de tesis, artículos que no estuvieran relacionados exclusivamente con la enfermedad renal crónica y artículos que estuvieran fuera del rango de fechas seleccionado. **Resultados:** se seleccionaron 14 artículos encontrados en bases de datos previamente determinadas utilizando los descriptores: COVID-19, Fungemia e Infección por mucorales en tres idiomas (inglés, portugués y español). **Discusión:** La mayoría de los casos reportados ocurrieron en India (72%) siendo predominante en hombres con antecedentes de diabetes mellitus y que usaban glucocorticoides durante el tratamiento por COVID-19. Estos pacientes tenían altas tasas de mortalidad (alrededor del 34%) y la cirugía era una opción de mejora terapéutica. **Conclusión:** Es necesario que los profesionales de la salud e investigadores

realicen un control oportuno de la infección, comprendiendo su amplitud, influencia y gravedad, especialmente cuando se asocia a la COVID-19.

Palabras clave: COVID-19. Funguemia. Infección Murcomorales.

INTRODUÇÃO

A murcomicose é uma infecção invasiva ocasionada por fungos da ordem dos Mucorales, sendo rara, porém grave. As espécies mais frequentes neste tipo de infecção pertencem aos gêneros *Rhizopus* spp., *Mucor* spp., *Lichtheimia* spp., sendo a virulência variável entre as espécies, bem como a sensibilidade aos antifúngicos. Trata-se de microrganismos saprófitas, que habitam os mais variados ambientes especialmente em solos decompondo matéria orgânica e formando esporos fúngicos que eventualmente podem ser inalados e colonizar as vias aéreas (mucosa oral e nasal, seios paranasais e faringe) humanas¹. A murcomicose acomete principalmente portadores de diabetes descompensada e imunocomprometidos (neoplasias hematológicas ou transplantado de células hematopoiéticas e pessoas que fazem uso de imunossupressores). Vítimas de traumas, queimaduras e desastres naturais também possuem maior risco de desenvolver a doença^{1;2}.

O diagnóstico é difícil e quase sempre tardio sendo elevada a morbimortalidade. Classifica-se de acordo com a localização anatômica sendo: Rino-orbito-cerebral (ROC), pulmonar, cutânea, gastrointestinal e disseminada, sendo a ROC e a pulmonar as formas mais frequentemente encontradas. Os sintomas da ROC assemelham-se a uma sinusite aguda que pode evoluir para obstrução nasal, sangramento, edema da face, isquemia e necrose do palato. Essa forma da doença é mais comum em diabéticos com a infecção iniciando após a inalação de esporos nos cornetos nasais e seios paranasais progredindo de maneira rápida para órbita e encéfalo. Já a forma pulmonar é mais frequentes em imunodeprimidos e transplantados podendo ou não associar envolvimento dos seios paranasais³.

Durante a pandemia por Covid-19 vários estudos destacaram associação da infecção pelo vírus com infecção bacteriana ou fúngica principalmente em pacientes nas Unidades de Terapia Intensiva. Entre esses casos, a incidência de murcomicose vem crescendo consideravelmente obtendo a alcunha de “fungo negro”. No Brasil já foram documentados casos no Amazonas, Santa Catarina, São Paulo e Mato Grosso do Sul. Tal ocorrência associa-se ao grande índice de diabéticos e imunocomprometidos submetidos a tratamento intensivo que além de serem do grupo de risco para a infecção viral, também pertencem a categoria de risco para a infecção fúngica⁴.

A coinfeção fúngica deve ser investigada quando um paciente do grupo de risco é diagnosticado com a forma grave de COVID-19 fazendo uso de corticoide e evoluindo para sinusite subaguda com dor facial intensa, úlcera nasal com exsudato negro, sangramento nasal, alterações visuais,

hematomas e necrose ao redor do nariz. Na tomografia de tórax é possível ver nódulos pulmonares múltiplos e derrame pleural. É importante ressaltar que algumas infecções fúngicas possuem sintomas semelhantes a COVID-19 incluindo febre, tosse e falta de ar, sendo necessários testes laboratoriais que detectem qual o agente é responsável pela infecção. No caso da murcomicose é necessária uma biópsia para análise tecidual e cultura. A presença de hifas hialinas, não septadas, com ramificação em 90° é indicativo de murcomicose^{4,5}.

A detecção e vigilância da murcomicose é de extrema valia nos serviços de saúde especialmente em pacientes com a forma grave de COVID-19, proporcionando tratamento rápido e adequado bem como prevenção e redução das formas graves da doença e óbitos. O objetivo desse estudo é evidenciar a ocorrência de murcomicose em associada a infecção por COVID-19⁵.

METODOLOGIA

A pesquisa caracteriza-se como um estudo exploratório, documental desenvolvido por meio de uma análise descritiva através da revisão da literatura, com base no método indutivo e na técnica da pesquisa bibliográfica, a fim de se avaliar a ocorrência de murcomicose em pacientes diagnosticados com COVID-19. Para a seleção das publicações utilizou-se as palavras chaves: COVID-19, Fungemia, Infecção por mucorales. Os dados obtidos foram extraídos por meio das bases de dados: PubMed, Lilacs, Eventos científicos, CAPES e ERIC. Utilizando-se dos seguintes critérios de inclusão: os artigos completos, dissertações e teses publicadas entre 2019 a 2021. Os critérios de exclusão foram: os artigos, dissertações e teses duplicadas, os artigos que não estivesse exclusivamente relacionada à doença renal crônica e artigos que estavam fora da faixa de data selecionada.

RESULTADOS

Foram selecionados 14 artigos dispostos na Tabela 1 encontrados nas bases de dados previamente determinadas fazendo uso dos descritores: COVID-19, Fungemia e Infecção por mucorales em três idiomas (inglês, português e espanhol). Os artigos selecionados serão discutidos em seus aspectos mais relevantes.

Tabela 1: Artigos selecionados para discussão da revisão.

AUTORES	ARTIGOS	ANO
Skiada A, Lass-Floerl C, Klimko N, Ibrahim A, Roilides E, Petrikkos G	Challenges in the diagnosis and treatment of mucormycosis.	2018

Patel A, Agarwal R, Rudramurthy SM, Shevkani M, Xess I, Sharma R, Savio J, Sethuraman N, Madan S, Shastri P, Thangaraju D, Marak R, Tadepalli K, Savaj P, Sunavala A, Gupta N, Singhal T, Muthu V, Chakrabarti A;	Multicenter Epidemiologic Study of Coronavirus Disease-Associated Mucormycosis, India.	2021
Al-Tawfiq JA, Alhumaid S, Alshukairi AN, Temsah MH, Barry M, Al Mutair A, Rabaan AA, Al-Omari A, Tirupathi R, AlQahtani M, AlBahrani S, Dhama K	COVID-19 and mucormycosis superinfection: the perfect storm.	2021
Pal R, Singh B, Bhadada SK, Banerjee M, Bhogal RS, Hage N, Kumar A.	COVID-19-associated mucormycosis: An updated systematic review of literature.	2021
Mahalaxmi I, Jayaramayya K, Venkatesan D, Subramaniam MD, Renu K, Vijayakumar P, Narayanasamy A, Gopalakrishnan AV, Kumar NS, Sivaprakash P, Sambasiva Rao KRS, Vellingiri B.	Mucormycosis: An opportunistic pathogen during COVID-19	2021
Dilek A, Ozaras R, Ozkaya S, Sunbul M, Sen EI, Leblebicioglu H.	COVID-19-associated mucormycosis: Case report and systematic review.	2021
Sundaram N, Bhende T, Yashwant R, Jadhav S, Jain A	Mucormycosis in COVID-19 patients	2021
Muthu V, Rudramurthy SM, Chakrabarti A, Agarwal R	Epidemiology and Pathophysiology of COVID-19-Associated Mucormycosis: India Versus the Rest of the World.	2021
Hassan MIA, Voigt K	Pathogenicity patterns of mucormycosis: epidemiology, interaction with immune cells and virulence factors.	2019

Szarpak L, Chirico F, Pruc M, Szarpak L, Dzieciatkowski T, Rafique Z.	Mucormycosis-A serious threat in the COVID-19 pandemic?	2021
Honavar SG.	Code Mucor: Guidelines for the Diagnosis, Staging and Management of Rhino-Orbito-Cerebral Mucormycosis in the Setting of COVID-19.	2021
Hussain S, Baxi H, Riad A, Klugarová J, Pokorná A, Slezáková S, Líčeník R, Najmi AK, Klugar M	COVID-19-Associated Mucormycosis (CAM): An Updated Evidence Mapping.	2021
Singh G, Vishnu VY	Neurological manifestations of rhino-oculo-cerebral mucormycosis in the COVID-19 era.	2021
Suvvari TK, Arigapudi N, Kandi VR, Kutikuppala LS	Mucormycosis: A killer in the shadow of COVID-19.	2021

DISCUSSÃO

Especialmente durante a segunda onda de COVID-19 ocorreu um incremento no número de casos documentados de mucormicose, quase sempre associada a complicações graves e maior taxa de mortalidade pós-covid. Antes a mucormicose era considerada rara, no entanto, se tornou uma doença de notificação compulsória em alguns países, como por exemplo, na Índia⁶. A ocorrência relaciona-se diretamente com o uso de materiais não esterilizados possivelmente contaminados com esporos, sendo a maioria dos pacientes acometidos portadores de pneumonia grave por COVID-19 e que necessitaram de tratamentos intensivos, intubação e ventilação mecânica^{7,8}. Grande número desses pacientes também possuíam comorbidades subjacentes como diabetes mellitus ou faziam uso de corticosteroides, comprovadamente eficaz na terapia anti-COVID. Os fatores predisponentes associados com áreas de alta concentração de esporos fúngicos em comunidades ocasiona o ambiente perfeito para ocorrência de mucormicose^{9,10}. Apesar dos casos documentados é necessário um estudo mais aprofundado para definir se uma terapia profilática é viável nesses pacientes¹¹. O diagnóstico precoce e o tratamento adequado bem como acompanhamento da evolução da doença se fazem fundamentais para preservar a vida e a funcionalidade do organismo. Medidas de higiene e sanitização limitam o acréscimo dos casos¹¹.

A maioria dos casos relatados ocorreram na Índia (72%) sendo predominante em homens com histórico de diabetes mellitus e que fizeram uso de glicocorticoides durante o tratamento para COVID-19. Esses pacientes apresentaram altas taxas de mortalidade (cerca de 34%) sendo a cirurgia uma opção para melhora terapêutica¹². É importante ressaltar que o País já possuía uma maior prevalência de murcomicose em relação aos outros países, cerca de 140 casos/milhão de habitantes, possuindo também aproximadamente 77 milhões de diabéticos, um importante fator de risco para a murcomicose, o que ressalta a presença de endemidade e associação com a COVID-19 devido ao incremento dos casos durante a pandemia^{13,14}. A hiperglicemia é importante na patologia da murcomicose devido ocasionar disfunção fagocitária, quimiotaxia e morte celular defeituosa por mecanismo oxidativos. Estima-se que a infecção viral prejudique ainda mais o perfil glicídico dos pacientes diabéticos predispondo-os ainda mais a infecção por murcomorales, especialmente associada ao uso de glicocorticoides que impossibilitam o controle total da glicemia^{15,16}.

A cetoacidose diabética associa-se a níveis mais elevados de ferro sérico livre, sendo na COVID-19 um estado hiperferritêmico gerando espécies reativas de oxigênio e morte dos hepatócitos. No entanto, o estado de cetoacidose é observado também em pacientes não diabéticos. O dano endotelial presenciado em pacientes com COVID-19 promove a adesão e penetração do fungo ao endotélio, sendo essas as etapas críticas para a patogênese fúngica¹⁷.

Um outro fator que merece ser destacado é a disseminação de esporos por meio de água usada em umidificadores de oxigênio sendo a água hospitalar um potencial reservatório de diversos fungos., especialmente em países em desenvolvimento. Devido aos inúmeros fatores de associação recomenda-se vigilância constante e acompanhamento regular mesmo após a recuperação da infecção viral, principalmente em pacientes hiperglicêmicos e em uso de glicocorticoides por pelo menos 15 dias após a recuperação¹⁸.

Uma intervenção cirúrgica denominada desbridamento nasossinusal associada à terapia de antifúngica proporcionar maiores taxas de sobrevivência devendo ser realizada antes que a infecção se espalhe para áreas adjacentes, inclusive para o encéfalo. No entanto, exige precauções extras devido a presença do vírus e uso de técnicas de barreira por parte dos cirurgiões¹⁹.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente revisão fornece um resumo do cenário atual dos casos relatados globalmente. A COVID-19 provocou uma situação de calamidade em todo o globo sendo uma cura exata ainda

desconhecida, proporcionando predisposições a diversas outras infecções e síndromes entre elas a mucormicose, uma infecção potencialmente fatal em imunodeprimidos e pacientes com cetoacidose diabética. É necessário que os profissionais e pesquisadores da saúde controlem prontamente a infecção entendendo sua amplitude influencia e gravidade especialmente quando associados a COVID-19. A abordagem multidisciplinar deve incluir diagnóstico precoce e imediato, tratamento com medicamentos específicos, consultas e intervenção cirúrgica adequada a fim de reverter o quadro subjacente. Recomenda-se pesquisas mais amplas a fim de investigar os mecanismos de associação.

Não houve conflito de interesses durante a pesquisa.

REFERÊNCIAS

- 1-Prakash, H.; Chakrabarti, A. Epidemiology of Mucormycosis in India. *Microorganisms*, 2021 9, 523. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9030523>.
- 2-D.L. Silva et al. Fungal and bacterial coinfections increase mortality of severely ill COVID-19 patients. *Journal of Hospital Infection* 2021 113: 145e154.
- 3-Prakash H, Chakrabarti A. Global Epidemiology of Mucormycosis. *J Fungi (Basel)*. Mar 2019 21;5(1):26. doi: 10.3390/jof5010026. PMID: 30901907; PMCID: PMC6462913.
- 4-Nucci M, Engelhardt M, Hamed K. Mucormycosis in South America: A review of 143 reported cases. *Mycoses*. 2019 Sep;62(9):730-738. doi: 10.1111/myc.12958. Epub 11. PMID: 31192488; PMCID: PMC6852100.
- 5-Jeong W, Keighley C, Wolfe R, Lee WL, Slavin MA, Kong DCM, Chen SC. (2019). The epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis: a systematic review and meta-analysis of case reports. *Clin Microbiol Infect*. 2018 25(1):26-34. doi: 10.1016/j.cmi.2018.07.011. Epub 2018 Jul 21. PMID: 30036666
- 6-Hassan MIA, Voigt K. Pathogenicity patterns of mucormycosis: epidemiology, interaction with immune cells and virulence factors. *Med Mycol*. 2019 Apr 1;57(Supplement_2):S245-S256. doi: 10.1093/mmy/myz011. PMID: 30816980; PMCID: PMC6394756.
- 7-Szarpak L, Chirico F, Pruc M, Szarpak L, Dzieciatkowski T, Rafique Z. Mucormycosis-A serious threat in the COVID-19 pandemic? *J Infect*. 2021 Aug;83(2):237-279. doi: 10.1016/j.jinf.2021.05.015. Epub 2021 May 21. PMID: 34029629; PMCID: PMC8139429.

8-Skiada A, Lass-Floerl C, Klimko N, Ibrahim A, Roilides E, Petrikkos G. Challenges in the diagnosis and treatment of mucormycosis. *Med Mycol.* 2018 Apr 1;56(suppl_1):93-101. doi: 10.1093/mmy/myx101. PMID: 29538730; PMCID: PMC6251532.

9-Patel A, Agarwal R, Rudramurthy SM, Shevkani M, Xess I, Sharma R, Savio J, Sethuraman N, Madan S, Shastri P, Thangaraju D, Marak R, Tadepalli K, Savaj P, Sunavala A, Gupta N, Singhal T, Muthu V, Chakrabarti A; MucoCovi Network3. Multicenter Epidemiologic Study of Coronavirus Disease-Associated Mucormycosis, India. *Emerg Infect Dis.* 2021 Sep;27(9):2349-2359. doi: 10.3201/eid2709.210934. Epub 2021 Jun 4. PMID: 34087089; PMCID: PMC8386807.

10-Al-Tawfiq JA, Alhumaid S, Alshukairi AN, Temsah MH, Barry M, Al Mutair A, Rabaan AA, Al-Omari A, Tirupathi R, AlQahtani M, AlBahrani S, Dhama K. COVID-19 and mucormycosis superinfection: the perfect storm. *Infection.* 2021 Oct;49(5):833-853. doi: 10.1007/s15010-021-01670-1. Epub 2021 Jul 24. PMID: 34302291; PMCID: PMC8302461.

11-Pal R, Singh B, Bhadada SK, Banerjee M, Bhogal RS, Hage N, Kumar A. COVID-19-associated mucormycosis: An updated systematic review of literature. *Mycoses.* 2021 Dec;64(12):1452-1459. doi: 10.1111/myc.13338. Epub 2021 Jun 25. PMID: 34133798; PMCID: PMC8447126.

12-Mahalaxmi I, Jayaramayya K, Venkatesan D, Subramaniam MD, Renu K, Vijayakumar P, Narayanasamy A, Gopalakrishnan AV, Kumar NS, Sivaprakash P, Sambasiva Rao KRS, Vellingiri B. Mucormycosis: An opportunistic pathogen during COVID-19. *Environ Res.* 2021 Oct;201:111643. doi: 10.1016/j.envres.2021.111643. Epub 2021 Jul 6. PMID: 34237335; PMCID: PMC8258024.

13-Dilek A, Ozaras R, Ozkaya S, Sunbul M, Sen EI, Leblebicioglu H. COVID-19-associated mucormycosis: Case report and systematic review. *Travel Med Infect Dis.* 2021 Nov-Dec;44:102148. doi: 10.1016/j.tmaid.2021.102148. Epub 2021 Aug 26. PMID: 34454090; PMCID: PMC8387131.

14-Sundaram N, Bhende T, Yashwant R, Jadhav S, Jain A. Mucormycosis in COVID-19 patients. *Indian J Ophthalmol.* 2021 Dec;69(12):3728-3733. doi: 10.4103/ijo.IJO_1316_21. PMID: 34827032.

15-Muthu V, Rudramurthy SM, Chakrabarti A, Agarwal R. Epidemiology and Pathophysiology of COVID-19-Associated Mucormycosis: India Versus the Rest of the World. *Mycopathologia.*

2021 Dec;186(6):739-754. doi: 10.1007/s11046-021-00584-8. Epub 2021 Aug 19. PMID: 34414555; PMCID: PMC8375614.

16-Honavar SG. Code Mucor: Guidelines for the Diagnosis, Staging and Management of Rhino-Orbito-Cerebral Mucormycosis in the Setting of COVID-19. *Indian J Ophthalmol*. 2021 Jun;69(6):1361-1365. doi: 10.4103/ijo.IJO_1165_21. PMID: 34011699; PMCID: PMC8302268.

17-Hussain S, Baxi H, Riad A, Klugarová J, Pokorná A, Slezáková S, Líčeník R, Najmi AK, Klugar M. COVID-19-Associated Mucormycosis (CAM): An Updated Evidence Mapping. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Sep 30;18(19):10340. doi: 10.3390/ijerph181910340. PMID: 34639637; PMCID: PMC8508302.

18-Singh G, Vishnu VY. Neurological manifestations of rhino-oculo-cerebral mucormycosis in the COVID-19 era. *Nat Rev Neurol*. 2021 Nov;17(11):657-658. doi: 10.1038/s41582-021-00560-2. PMID: 34480144; PMCID: PMC8414018.

19-Suvvari TK, Arigapudi N, Kandi VR, Kutikuppala LS. Mucormycosis: A killer in the shadow of COVID-19. *J Mycol Med*. 2021 Sep;31(3):101161. doi: 10.1016/j.mycmed.2021.101161. Epub 2021 May 31. PMID: 34146996; PMCID: PMC8165040.