

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO EM FARMÁCIA

**ASSOCIAÇÃO ENTRE MUCORMICOSE E COVID-19: UMA REVISÃO DA
LITERATURA**

MARIANA SILVA FIORIO

PORTO ALEGRE, 2022

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO EM FARMÁCIA

Mariana Silva Fiorio

**ASSOCIAÇÃO ENTRE MUCORMICOSE E COVID-19: UMA REVISÃO DA
LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Farmácia da
Universidade Federal do Rio Grande do
Sul como requisito à obtenção do título de
grau de Farmacêutica.

Orientadora: Prof^a. Dra. Adelina Mezzari

Porto Alegre, 2022

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer e dedicar meu trabalho de conclusão de curso aos meus pais, Márcio Fiorio e Regina Fiorio, e à minha irmã Nathália Fiorio, pois eles estiveram presentes em cada pedaço da minha trajetória de vida e da UFRGS, desde o dia que encontramos meu nome no listão de 2016. Muito obrigada por todo o apoio, pelo carinho, pela compreensão, pelo cuidado, pela preocupação, por vibrarem comigo a cada conquista e por estarem sempre ao meu lado. Vocês são meus maiores exemplos de vida, de coragem, garra e determinação. Eu nunca teria chegado até aqui sem vocês, sem a força e a união da melhor família que Deus poderia me dar, sou eternamente grata. Obrigada por serem o meu maior alicerce, eu amo muito vocês!

Gostaria de agradecer aos meus avôs, Abílio da Silva e Dante Fiorio, que hoje já não podem estar mais comigo fisicamente, mas tenho certeza de que estarão sempre junto a mim dentro do meu coração. Vocês foram e sempre serão os melhores avôs que eu poderia ter, obrigada por sempre terem feito de tudo por mim, desde as melhores aulas de matemática e física até as melhores histórias. Obrigada também por sempre incentivarem meus estudos e comemorarem todas as minhas conquistas. Eu sempre amarei vocês dois com todo o meu coração, saudades eternas.

Gostaria de agradecer às minhas avós, Liege Fiorio e Rosa da Silva, mulheres maravilhosas, inteligentes, guerreiras e as quais me inspiram diariamente, principalmente pela força e fé. Obrigada por sempre estarem ao meu lado desde cada pedacinho da minha infância até hoje, vocês são as melhores avós que eu poderia ter. Muito obrigada por todo amor imenso, por me apoiarem e comemorarem minhas conquistas, sempre me contagiando com a felicidade e boa energia de vocês. Obrigada por tanto, eu amo muito vocês duas!

Gostaria de agradecer ao meu namorado, Gabriel Reiss Schneider, por ser a melhor pessoa que eu poderia escolher para compartilhar a minha vida. Muito obrigada, meu amor, por sempre me incentivar, estar ao meu lado, por apoiar, ajudar, compreender e comemorar comigo cada pedacinho da minha trajetória. Meu namorado, melhor amigo e responsável pelo melhor presente que eu poderia ganhar, minha filha pet, Corona, que ilumina mais a minha vida. Muito obrigada, meus amores. Eu amo muito vocês dois!

Gostaria de agradecer à minha orientadora, prof^a. Dr^a. Adelina Mezzari, por todos os grandes ensinamentos, por sempre ser tão atenciosa e por me oferecer tantas oportunidades para me inserir na área que eu tanto gosto, a Micologia Clínica.

Gostaria de agradecer aos meus amigos da faculdade Bárbara, Lethícia, Kelin, Natália e Gabriel. Especialmente aquelas que estiveram do meu lado em praticamente todos os momentos da graduação, Amanda Cristofoli, Mariana Ubatuba e Martina Ventura. Amigas, obrigada por todo apoio

tanto dentro da faculdade, quanto fora dela também. Sentirei saudades até de surtar com vocês antes das provas. Nossa amizade é para a vida toda! Eu amo muito vocês!

Gostaria de agradecer à minha amiga Bruna Wortmann, que entrou na minha trajetória em 2018 na UFRGS, mas parece que nossa amizade vem de um período bem anterior. Obrigada por sempre me apoiar, me ouvir, aconselhar e por me ajudar a vencer barreiras tão difíceis durante a graduação. Te amo muito, amiga!

APRESENTAÇÃO

Esse Trabalho de Conclusão de Curso foi redigido sob a forma de artigo ao qual foi elaborado segundo as normas da revista “**International Journal of Pharmacy and Biological Sciences**”, apresentadas em anexo.

Associação entre mucormicose e COVID-19: Uma revisão da literatura

The association between mucormycosis and COVID-19: A literature review

M. Silva Fiorio^a L. Mezzomo^a A. Mezzari^{a*}

***Autor correspondente:**

Prof^a. Dra. Adelina Mezzari

Departamento de Análises da Faculdade de Farmácia

Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

Porto Alegre/RS, Brasil, Av. Ipiranga 2752 – Azenha, Porto Alegre/RS. CEP: 90610-000, (51) 33082105

mezzari@ufrgs.br

^a Departamento de Análises, Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Porto Alegre, Rio Grande do Sul/RS, Brasil.

RESUMO

Objetivos: O objetivo da presente revisão é encontrar possíveis associações entre a ocorrência de mucormicose e COVID-19.

Materiais e Métodos: No mês de setembro de 2021 foi iniciada a realização de uma revisão da literatura nas bases de dados *Pubmed*, *Web Of Science* e *Medline*, sendo estratégia de busca composta pelas seguintes palavras-chaves combinadas: “fungal infections AND COVID-19”, “fungal co-infection AND COVID-19” e “mucormycosis AND COVID-19”. Foram feitas análises nos softwares Excel quanto à localidade, perfil dos pacientes e comorbidades pré-existentes.

Resultados: De um total de 1.837 artigos encontrados, 67 foram incluídos na revisão após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão. Em relação à localidade de origem dos estudos, a que apareceu com maior frequência foi a Índia. Além disso, foram encontrados 27 estudos do tipo relatos de casos, compreendendo 49 casos de mucormicose em associação com a COVID-19 e, as comorbidades mais frequentes apresentadas pelos pacientes foram diabetes mellitus, hipertensão arterial, doenças renais e cardíacas, com média de idade de, aproximadamente, 52 anos e maior predominância no sexo masculino. A forma rino-orbital foi a mais frequente.

Conclusão: Um aumento no número de casos de mucormicose associados à COVID-19 vêm sendo demonstrado em diversos países. Essa possível associação entre as doenças provoca uma elevação nas taxas de mortalidade, o que ressalta a importância de um correto manejo diagnóstico e terapêutico.

Palavras-chaves: coinfeção, COVID-19, mucormicose, SARS-CoV-2.

INTRODUÇÃO

No mês de dezembro de 2019, na cidade chinesa de Wuhan, ocorreu um surto de infecção semelhante a uma pneumonia, que se espalhou para o mundo inteiro de forma extremamente rápida. Através do sequenciamento genômico foi possível identificar a doença e seu respectivo agente etiológico, portanto, descobriu-se que se tratava de um beta-coronavírus cujo agente responsável foi identificado como SARS-CoV-2. Dessa forma, em fevereiro de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) denominou a doença como coronavírus 2019 ou COVID-19, como é popularmente conhecida [1–3]. Sua transmissão para o mundo ocorreu de forma acelerada que, em março de 2020, a OMS reconheceu oficialmente a COVID-19 como uma pandemia [1].

A forma grave da COVID-19 provoca uma diferenciação na expressão de marcadores pró inflamatórios, ocorrendo elevação de citocinas IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10 e TNF-alfa, enquanto há diminuição na expressão de INF-gama, células CD4 e CD8. A ocorrência dessa diferente resposta inflamatória causada pelo vírus pode aumentar a suscetibilidade a infecções fúngicas e bacterianas nesses pacientes [1,4].

A mucormicose trata-se de uma infecção invasiva e oportunista e, aqueles pacientes acometidos pela COVID-19 e com comorbidades pré-existentes, são mais suscetíveis ao desenvolvimento dessa micose, já que a infecção pelo SARS-CoV-2 pode ocasionar danos pulmonares que favorecem as invasões fúngicas, principalmente aquelas com transmissão via aérea ou entrada pulmonar, como no caso da mucormicose [1,5–10].

Diversos artigos demonstram a ocorrência dessa coinfeção associada à COVID-19 e, entre eles, é possível citar Pakdel *et al.* (2021) que realizou um estudo com 58 pacientes suspeitos para mucormicose e, dentre esses, 15 indivíduos (25,8%) foram acometidos pela micose e positivaram para COVID-19 [11].

De forma geral, as coinfeções são responsáveis por inibir de forma significativa o sistema imunológico do hospedeiro, aumentar a resistência aos tratamentos antimicrobianos e prejudicar o prognóstico das doenças. Além disso, existem relatos de que as taxas de mortalidade são mais altas

em pacientes com COVID-19 e infecções fúngicas invasivas (IFIs) concomitantes. Portanto, a mucormicose e as demais coinfeções fúngicas e bacterianas são consideradas preocupações significativas devido à sua ocorrência em pacientes vulneráveis, fato que destaca a necessidade trazida pela pandemia de instaurar programas de monitoramento e prevenção de infecções nosocomiais, uso excessivo de antimicrobianos e resistência a estes [12,13].

MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizada uma revisão da literatura com início no mês de setembro de 2021 cujo objetivo foi de verificar as associações existentes entre a mucormicose e COVID-19. Para tanto, foram utilizadas as bases de dados *Pubmed*, *Web Of Science* e *Medline* e a estratégia de busca foi composta pelas seguintes palavras-chaves combinadas: “fungal infections AND COVID-19”, “fungal co-infection AND COVID-19” e “mucormycosis AND COVID-19”.

A estratégia de buscar especificamente pela mucormicose está associada ao aumento recente dos números casos da doença em pacientes acometidos pela COVID-19 em diversos países, sendo em sua maioria na Índia [13]. O operador booleano “AND” foi utilizado como uma forma de restrição de busca para que o objetivo principal de encontrar as possíveis associações entre os termos fosse atingido.

A primeira seleção dos artigos foi feita através da leitura dos títulos e resumo, sem aplicação de filtros. Em relação aos critérios utilizados, foram analisados, retirados os artigos repetidos entre as três bases de dados utilizadas e excluídos aqueles estudos que não abordavam a temática em questão. Após a seleção, os estudos incluídos nesta revisão foram lidos de forma completa e analisados quanto ao local de origem, perfil dos pacientes e comorbidades pré-existentes. Para a compilação dessas análises e melhor visualização das informações, foram feitas tabelas e gráficos no software Excel.

RESULTADOS

A revisão da literatura realizada nas bases de dados *Pubmed*, *Web Of Science* e *Medline* obteve um total de 1.837 artigos encontrados. Após aplicação dos critérios e leitura prévia de título e resumo, foram identificados 664 estudos em repetição, restando 1.173 artigos para a próxima análise. Entre os estudos restantes, 1.106 foram excluídos por não estarem relacionados com a associação entre as doenças. Dessa forma, os artigos incluídos nesta revisão totalizaram 67, cuja leitura destes foi feita na íntegra. O fluxograma explicativo da seleção dos artigos da presente revisão está apresentado na Figura 1.

Quanto às localidades de origem dos estudos, aquelas que apareceram com maior frequência foram Índia (n=40), Estados Unidos (n=8), diversos locais (n=6), Inglaterra (n=2), China (n=2), Irã (n=2) e, em menor frequência, Egito (n=1), Brasil (n=1), Itália (n=1), Holanda (n=1), Espanha (n=1), Turquia (n=1) e México (n=1). Diversos locais correspondem aos estudos realizados em mais de um país de forma simultânea.

Esses dados demonstram a relevância e distribuição mundial dos artigos que associam infecções por mucormicose com o vírus da COVID-19. A Figura 2 representa os números de estudos realizados nos diferentes países.

Devido ao crescente aumento dos casos e ao grande número de estudos relatos de COVID-19 associado a mucormicose (CAM) encontrados nas bases de dados (n=27), foi realizada uma análise dos perfis desses pacientes acometidos pela doença quanto à idade/sexo, condições pré-existentes, forma clínica da mucormicose e desfecho. Os 27 estudos do tipo relato de caso compreenderam, ao total, 49 casos. Os resultados encontrados estão presentes na Tabela 1.

A diabetes mellitus foi a comorbidade mais citada (63%), seguida de hipertensão arterial (24%), doenças renais (12%), doenças cardíacas (10%), transplantes (6%), obesidade, asma, hipotireoidismo, leucemias e pneumonia (4%), infecção do trato urinário, hiperlipidemia, criptococose, hipoalbuminemia e sepse (2%). A maioria dos casos apresentava mais de uma condição pré-existente, porém, cerca de 10% não apresentavam doenças de base e, em 6% dos estudos não

houve citações sobre comorbidades presentes [8,9,12,14–37]. Esses dados estão representados na Figura 3.

Nos relatos de caso foi constatada uma média de idade de 52,3 anos entre os pacientes e, a ocorrência de CAM foi mais predominante no sexo masculino (71,4%). Em relação às formas clínicas da mucormicose, a rino-orbital foi aquela com maior predominância (76%), seguida da pulmonar (10%), gastrointestinal (4%), disseminada (4%), cutânea (4%) e, em 2% dos relatos, não foram citadas as formas clínicas responsáveis. A taxa de mortalidade encontrada foi de 37% considerando os desfechos desses casos.

DISCUSSÃO

Mucormicose

A mucormicose trata-se de uma infecção fúngica angioinvasiva causada pelos fungos pertencentes à ordem Mucorales, classe dos Zigomicetos. Os gêneros mais comuns causadores da infecção em humanos são *Mucor*, *Rhizopus* e *Rhizomucor*, além de *Cunninghamella*, *Lichtheimia* e *Apophysomyces* [38–40]. A micose também pode ser conhecida como “fungo negro”, expressão que não se justifica pela cor dos esporos fúngicos, mas sim devido a coloração preta deixada pelo fungo ao infectar os tecidos [38,41].

A via de infecção, em sua maioria, se dá pela inalação de esporangiósporos liberados no ar ou pela inoculação direta do microrganismo no epitélio lesado [42,43]. De acordo com a sua localização anatômica, a mucormicose pode ser classificada em diferentes formas: rino-cerebral, pulmonar, cutânea, gastrointestinal, disseminada, entre outras. A forma rino-cerebral é a mais comum, seguida pela pulmonar [44].

Existem diversas condições predisponentes para o desenvolvimento das diferentes formas clínicas da doença, sendo doenças hematológicas malignas com ou sem transplante de células-tronco, neutropenia severa e prolongada, diabetes mellitus mal controlada (na presença ou ausência de cetoacidose), sobrecarga de ferro, traumas, uso prolongado de corticoides, uso de drogas intravenosas ilícitas, prematuridade neonatal e/ou desnutrição [45–47]. A importância do cuidado com as

condições pré-existent é extremamente importante e pode ser evidenciada por um estudo, em que foi constatada uma taxa de mortalidade por mucormicose de 66% em indivíduos com doenças malignas, 44% em diabéticos e 35% em pessoas sem comorbidades [48].

O ambiente hospitalar também tem sido altamente relacionado com a mucormicose nosocomial devido a exposição dos indivíduos à altas cargas fúngicas em filtros de ar-condicionado, dispositivos associados à saúde como cateteres intravenosos, curativos, mesas e cabeceiras de cama e as demais superfícies hospitalares contaminadas [13,41]. Portanto, o manejo dessa micose envolve, principalmente, a reversão desses fatores de risco, desbridamento cirúrgico e terapia antifúngica intravenosa [49].

COVID-19 associado à mucormicose (CAM) e perfil dos pacientes

Pela mucormicose se tratar de uma infecção oportunista, pacientes positivos para COVID-19 e com comorbidades como diabetes mellitus, neutropenia prolongada, doença do enxerto contra o hospedeiro, traumas ou em uso de glicocorticoides apresentam maior propensão para desenvolver a micose. Porém, fatores como manejo adequado e diagnóstico precoce podem melhorar as possibilidades de sobrevivência [7,8].

A COVID-19 pode levar ao desenvolvimento de extensas doenças pulmonares intersticiais devido à alta afinidade do vírus pela enzima conversora de angiotensina 2 (ECA-2), portanto, esse fato pode predispor a invasão dos fungos pela via respiratória, incluindo os pulmões e os seios da face [6,9,10]. Recentemente, diversos casos de COVID-19 associados à mucormicose (CAM) têm sido relatados em todo o mundo, principalmente na Índia, que é um país conhecido por ter altas taxas de indivíduos com diabetes mellitus mal controlada [50,51].

A incidência da mucormicose apresentou um aumento rápido na segunda onda de COVID-19, contando com aproximadamente 14.872 casos na Índia até o mês de maio de 2021. Em concordância, na atual revisão, a maioria dos estudos encontrados foram realizados no país (n=40). Corroborando com essas informações, Pal *et al.* (2021) realizou uma revisão da literatura que contemplou 30 estudos, sendo os resultados dados da seguinte forma: 72 (72%) casos na Índia, 10

(10%) casos nos Estados Unidos, 6 (6%) casos no Egito, 3 (3%) casos no Irã, 2 (2%) casos no Brasil e 2 (2%) casos no Chile. Um caso foi reportado no Reino Unido, França, Itália, Áustria e México [52,53].

Fouad *et al.* (2021) também relatou 12 casos de mucormicose rino-orbital-cerebral identificados durante 6 meses, entre março e setembro de 2020 no Egito. Esse número foi considerado muito maior do que os apresentados durante os 3 anos anteriores (2017-2019), sendo 1 caso no ano de 2017, 2 em 2018 e 1 em 2019 [54]. Outro estudo apresentou 23 casos de mucormicose invasiva no período de agosto a dezembro de 2020, contrastando com os registros de 2015 a 2018, que constatarem um total de 20 casos de mucormicose durante o período de 3 anos [55,56]. Pal *et al.* (2021) ainda demonstra que esse aumento se dá de forma mais significativa entre os anos de 2020 e 2021, pois, em seu estudo, 14% dos casos de CAM foram reportados no ano de 2020, enquanto 86% foram relatados em 2021 [53].

Zhu *et al.* (2020) também evidencia a incidência da doença fúngica em pacientes infectados pelo vírus, uma vez que, 60 (23,3%) indivíduos apresentavam RT-PCR positivo para COVID-19 e estavam coinfectados por fungos, sendo 6 (2,5%) afetados por *Mucor* spp. [57].

Sabe-se que uma das características marcantes causadas pela mucormicose é a necrose tecidual, já que a doença pode provocar o infarto dos tecidos infectados. Quando em associação com o SARS-CoV-2, ou seja, nos casos de CAM, existe uma possível indução de trombose e endotelites que podem ser responsáveis pelo agravamento da angio-invasão [23,25].

Os mecanismos patogênicos da micose também estão relacionados com o aumento da ferritina, situações de hipóxia, ambientes com altas taxas de glicose e diminuição da atividade fagocitária dos leucócitos. Essa última se dá devido à imunossupressão provocada pelo SARS-CoV-2 conjuntamente a outros possíveis fatores de riscos associados, como uso de ventiladores mecânicos ou hospitalizações por longos períodos [56].

Entre os sintomas da mucormicose associada ao COVID-19 (CAM) estão a tosse, dor de cabeça, falta de ar, febre, vermelhidão na região dos olhos ou nariz, entre outros [58]. Já em relação

aos fatores de risco, alguns trabalhos corroboram com os estudos encontrados nesta revisão em relação à predominância de diabetes mellitus nos pacientes acometidos por CAM [8,17,50,53,56,59]. Pal *et al.* (2021), por exemplo, revela que entre as comorbidades mais presentes nos participantes estavam diabetes mellitus (85%), hipertensão arterial (58%) e apenas 4% dos pacientes não apresentavam nenhuma doença pré-existente [53]. No estudo retrospectivo de Sen *et al.* (2021), 6 pacientes positivos para COVID-19 desenvolveram mucormicose rino-orbital, sendo que todos esses indivíduos eram portadores de diabetes mellitus e cinco iniciaram o uso de insulina durante o tratamento para a COVID-19 [8].

Em relação às formas clínicas encontradas nesta revisão, alguns estudos também apresentam consonância com a maior frequência de aparecimento da mucormicose rino-orbital, como no caso de Pakdel *et al.* (2021) que demonstrou que essa foi a forma clínica mais frequente, sendo evidenciada em 7 (47%) pacientes daqueles positivos para COVID-19 [11]. A alta taxa de mortalidade pela doença também é um fator preocupante e alguns estudos revelam desfechos fatais em mais de 37% dos casos [11,60]. Em relação aos relatos de CAM analisados, a presente revisão também encontrou uma taxa de mortalidade de 37% entre os pacientes coinfectados.

É relatado que infecções graves do trato respiratório inferior, como no caso da COVID-19, afetam, geralmente, indivíduos mais velhos e com condições pré-existent [61]. A média de idade (52,3 anos) e a predominância do sexo masculino (71,4%) na ocorrência de CAM encontradas nesta revisão também se assemelham aos dados de outro estudo, em que a média etária foi de 52 anos, sendo a maioria homens (66%) [11].

Tendo em vista todos os estudos citados, percebe-se a existência de um semelhante perfil entre esses indivíduos acometidos pela doença. Além disso, o aumento dos casos de mucormicose associada à COVID-19 vem sendo uma grande preocupação e, portanto, a doença deve ser considerada entre os diagnósticos diferenciais de coinfeções em pacientes acometidos pelo vírus. Muitos casos de CAM são relatados na Índia, porém, Nepal, Brasil, Colômbia, Estados Unidos e outros países estão sendo afetados e devem considerar essa ameaça fúngica durante a pandemia

[29,62,63]. Outros artigos encontrados na presente revisão também evidenciam a ocorrência de uma possível associação entre mucormicose e a COVID-19 [63–79].

Tratamentos para COVID-19 associada à mucormicose (CAM)

Segundo a diretriz global da Confederação Europeia de Micologia Médica (CEMM) e do Grupo de Estudos de Micoses (GEM), o manejo de COVID-19 associado à mucormicose (CAM) é semelhante ao de mucormicose em pacientes não-COVID-19. A chave para o sucesso no manejo está no diagnóstico baseado em características clínicas, microbiológicas, histopatológicas ou radiológicas e, além disso, é importante controlar ou eliminar fatores predisponentes subjacentes [1,43].

Essas diretrizes também afirmam que a intervenção cirúrgica deve ser o primeiro procedimento a ser realizado e que, além disso, devem ser adicionados antifúngicos sistêmicos como tratamento de primeira linha. Dentro dessa classe, existem fortes recomendações para o uso da anfotericina B lipossomal associada a doses de isavuconazol e posaconazol intravenosos, porém, em casos de pacientes de alto risco, pode ser feita profilaxia com este último [1]. Exames de imagem como a tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM) também podem ser realizados para fins de auxílio diagnóstico, sendo a RM mais vantajosa, pois permite a determinação da extensão acometida pelo fungo enquanto a TC permite identificar as erosões presentes nos ossos [80].

Bhatt *et al.* (2021) descreve vias diagnósticas e terapêuticas para pacientes infectados pela COVID-19 e mucormicose invasiva. Para esses pacientes acometidos pelo SARS-CoV-2 gravemente enfermos e/ou imunocomprometidos, o estudo cita os seguintes passos diagnósticos: microscopia de fluorescência direta e histopatologia, cultura e identificação molecular. Na microscopia, os possíveis achados típicos são hifas não septadas ou pauci-septadas (6-16 µm de largura), enquanto na cultura podem ser encontradas colônias algodonosas brancas ou preto acinzentadas, sendo realizada em meio de rotina Sabouraud entre 30-37°C. A identificação molecular pode ser baseada em métodos como PCR, *High Resolution Melting* (HRM) ou genes-alvo (18s, ITS, 28s ou rDNA) [1].

Em relação à terapêutica sugere, primeiramente, tratamento cirúrgico quando for possível. Já como profilaxia primária preconiza o uso de posaconazol e, como primeira linha de tratamento, indica-se a anfotericina B lipossomal e suspensão oral de posaconazol [1].

Mrittika *et al.* (2021) realizou um estudo com 2.826 pacientes acometidos pela COVID-19 associado a mucormicose rino-orbital-cerebral e a anfotericina B lipossomal foi utilizada em aproximadamente 73% dos casos. Além disso, cita que quando não há disponibilidade desse recurso pode-se utilizar desoxicolato de anfotericina B ou complexo lipídico de anfotericina B. A preferência pela forma lipossomal desse medicamento está associada com sua menor nefrotoxicidade quando comparada às outras formas, portanto, há possibilidade de ser administrada durante períodos mais longos. No estudo, isavuconazol e posaconazol foram considerados alternativas eficazes em pacientes com função renal comprometida, apesar da anfotericina B ainda ser o tratamento de escolha [81].

Ainda corroborando com as terapêuticas preconizadas por essas diretrizes, Patel *et al.* (2021) realizou um estudo retrospectivo multicêntrico na Índia com 187 pacientes portadores de CAM e, cerca de 72,7% fizeram uso de anfotericina B lipossomal, seguido de posaconazol (39%), anfotericina B desoxicolato (16,6%) e isavuconazol (10,2%) [82]. Outros estudos encontrados também sugerem o uso da anfotericina B como terapia de primeira escolha [17,21,24,28,29,31,83].

CONCLUSÃO

A literatura demonstra que a possível associação entre a infecção por SARS-CoV-2 e a ocorrência de doenças fúngicas como a mucormicose pode ser explicada pela desregulação da resposta inflamatória provocada pelo vírus da COVID-19, já que esta induz a um aumento na suscetibilidade dos pacientes. Dessa forma, através dessa revisão, foi encontrado um maior número de estudos que envolviam indivíduos com condições pré-existent, principalmente a diabetes mellitus, e que estavam simultaneamente infectados por SARS-CoV-2 e acometidos pela mucormicose.

Os casos de mucormicose em pacientes COVID-19 vêm sendo mais frequentes no cenário pandêmico e podem levar a graves consequências para os pacientes, que refletem em altas taxas de

mortalidade, sendo considerado um cenário preocupante. Portanto, o atual estudo é extremamente relevante para observar esse aumento do número de casos e alertar sobre a necessidade de agilidade e precisão diagnóstica para o tratamento da doença.

Assim, maiores estudos são necessários para compreender mais precisamente sobre os mecanismos responsáveis pela associação entre a mucormicose e a COVID-19, métodos diagnósticos e possíveis tratamentos disponíveis.

REFERÊNCIAS

- [1] Bhatt K, Agolli A, Patel MH, et al. High mortality co-infections of COVID-19 patients: mucormycosis and other fungal infections. *Discoveries (Craiova)*. 9(1):126, (2021).
- [2] Chen X, Liao B, Cheng L, et al. The microbial coinfection in COVID-19. *Appl Microbiol Biotechnol*. 104(18): 7777–7785, (2020).
- [3] Lansbury L, Lim B, Baskaran V, et al. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 81(2):266-275, (2020).
- [4] Pemán J, Ruiz-Gaitán A, García-Vidal C, et al. Fungal co-infection in COVID-19 patients: Should we be concerned?. *Rev Iberoam Micol*. 37(2):41-46, (2020).
- [5] Pandiar D, Kumar NS, Anand R, et al. Does COVID 19 generate a milieu for propagation of mucormycosis?. *Med Hypotheses*. 152:110613, (2021).
- [6] Verma DK, Bali RK. COVID-19 and Mucormycosis of the Craniofacial skeleton: Causal, Contributory or Coincidental?. *J Maxillofac Oral Surg*. 20(2):1-2, (2021).
- [7] Cornely OA, Alastruey-Izquierdo A, Arenz D, et al. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Lancet Infect Dis*. 19(12):e405-e421, (2019).
- [8] Sen M, Lahane S, Lahane TP, et al. Mucor in a Viral Land: A Tale of Two Pathogens. *Indian J Ophthalmol*. 69(2):244-252, (2021).
- [9] Mehta S, Pandey A. Rhino-Orbital Mucormycosis Associated With COVID-19. *Cureus*. 12(9):10726, (2020).
- [10] Gangneux P, Bougnoux E, Dannaoui E, et al. Invasive fungal diseases during COVID-19: We should be prepared. *J Mycol Med*. 30(2):100971, (2020).
- [11] Pakdel F, Ahmadikia K, Salehi M, et al. Mucormycosis in patients with COVID-19: A cross-sectional descriptive multicentre study from Iran. *Mycoses*. 64(10):1238-1252, (2021).

- [12] Khatri A, Chang KM, Berlinrut I, et al. Mucormycosis after Coronavirus disease 2019 infection in a heart transplant recipient - Case report and review of literature. *J Mycol Med.* 31(2):101125, (2021).
- [13] Petrikkos GL, Skiada A, Sambatakou H, et al. Mucormycosis: ten year experience in a tertiary-care centre in Greece. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 22:753–6, (2003).
- [14] Monte Junior ESD, Santos MELD, Ribeiro IB, et al. Rare and Fatal Gastrointestinal Mucormycosis (Zygomycosis) in a COVID-19 Patient: A Case Report. *Clin Endosc.* 53(6):746-749, (2020).
- [15] Mekonnen ZK, Ashraf DC, Jankowski T, et al. Acute Invasive Rhino-Orbital Mucormycosis in a Patient With COVID-19-Associated Acute Respiratory Distress Syndrome. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 37(2):40-e80, (2021).
- [16] Pasero D, Sanna S, Liperi C, et al. A challenging complication following SARS-CoV-2 infection: a case of pulmonary mucormycosis. *Infection.* 49(5):1055-1060, (2021).
- [17] Garg D, Muthu V, Sehgal IS, et al. Coronavirus Disease (Covid-19) Associated Mucormycosis (CAM): Case Report and Systematic Review of Literature. *Mycopathologia.* 186(2):289-298, (2021).
- [18] Buil JB, van Zanten ARH, Bentvelsen RG, et al. Case series of four secondary mucormycosis infections in COVID-19 patients, the Netherlands, December 2020 to May 2021. *Euro Surveill.* 26(23):2100510, (2021).
- [19] Selarka L, Sharma AK, Rathod G, et al. Mucormycosis: a dreaded complication of COVID-19. *QJM.* 114(9):670-671, (2021).
- [20] Krishna V, Morjaria J, Jalandari R, et al. Autoptic identification of disseminated mucormycosis in a young male presenting with cerebrovascular event, multi-organ dysfunction and COVID-19 infection. *IDCases.* 25:01172, (2021).
- [21] Maini A, Tomar G, Khanna D, et al. Sino-orbital mucormycosis in a COVID-19 patient: A case report. *Int J Surg Case Rep.* 82:105957, (2021).

- [22] Revannavar SM, Supriya PS, Samaga L, et al. COVID-19 triggering mucormycosis in a susceptible patient: a new phenomenon in the developing world? *BMJ Case Reports CP*. 14:241663, (2021).
- [23] Nehara HR, Puri I, Singhal V, et al. Rhinocerebral mucormycosis in COVID-19 patient with diabetes a deadly trio: Case series from the north-western part of India. *Indian J Med Microbiol*. 39(3):380-383, (2021).
- [24] Arana C, Cuevas RE, Xipell M, et al. Mucormycosis associated with COVID-19 in two kidney transplant patients. *Transpl Infect Dis*. 23(4):13652, (2021).
- [25] Karimi-Galougahi M, Arastou S, Haseli S. Fulminant mucormycosis complicating coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Int Forum Allergy Rhinol*. 11(6):1029-1030, (2021).
- [26] Zurl C, Hoenigl M, Schulz E, et al. Autopsy Proven Pulmonary Mucormycosis Due to *Rhizopus microsporus* in a Critically Ill COVID-19 Patient with Underlying Hematological Malignancy. *J Fungi (Basel)*.7(2):88, (2021).
- [27] Waizel-Haiat S, Guerrero-Paz JA, Sanchez-Hurtado L, et al. A Case of Fatal Rhino-Orbital Mucormycosis Associated With New Onset Diabetic Ketoacidosis and COVID-19. *Cureus*. 13(2):e13163, (2021).
- [28] Werthman-Ehrenreich A. Mucormycosis with orbital compartment syndrome in a patient with COVID-19. *Am J Emerg Med*. 42:264.5-264.8, (2021).
- [29] Alekseyev K, Didenko L, Chaudhry B. Rhinocerebral Mucormycosis and COVID-19 Pneumonia. *J Med Cases*.12(3):85-89, (2021).
- [30] Veisi A, Bagheri A, Eshaghi M, et al. Rhino-orbital mucormycosis during steroid therapy in COVID-19 patients: A case report [published online ahead of print, 2021 Apr 10]. *Eur J Ophthalmol*. 11206721211009450, (2021).
- [31] Jain M, Tyagi R, Jain G. Post-COVID-19 Gastrointestinal Invasive Mucormycosis [published online ahead of print, 2021 Jun 22]. *Indian J Surg*. 1-3, (2021).

- [32] Saldanha M, Reddy R, Vincent MJ. Title of the Article: Paranasal Mucormycosis in COVID-19 Patient [published online ahead of print, 2021 Apr 22]. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 1-4, (2021).
- [33] Baskar HC, Chandran A, Reddy CS, et al. Rhino-orbital mucormycosis in a COVID-19 patient. *BMJ Case Rep.* 14(6):244232, (2021).
- [34] Saidha PK, Kapoor S, Das P, et al. Mucormycosis of Paranasal Sinuses of Odontogenic Origin Post COVID19 Infection: A Case Series [published online ahead of print, 2021 Jun 17]. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 1-5, (2021).
- [35] Dallalzadeh LO, Ozzello DJ, Liu CY, et al. Secondary infection with rhino-orbital cerebral mucormycosis associated with COVID-19 [published online ahead of print, 2021 Mar 23]. *Orbit.* 1-4, (2021).
- [36] Awal SS, Biswas SS, Awal SK. Rhino-orbital mucormycosis in COVID-19 patients—a new threat?. *Egypt J Radiol Nucl Med.* 52(1):152, (2021).
- [37] Kanwar A, Jordan A, Olewiler S, et al. A Fatal Case of *Rhizopus azygosporus* Pneumonia Following COVID-19. *J Fungi (Basel).* 7(3):174, (2021).
- [38] Thakar A, Lal D. "Black fungus": a perspective on the coronavirus disease 2019 (COVID-19)-associated rhino-orbital mucormycosis epidemic in India. *Int Forum Allergy Rhinol.* 11(8):1278-1279, (2021).
- [39] Jose A, Singh S, Roychoudhury A, et al. Current Understanding in the Pathophysiology of SARS-CoV-2-Associated Rhino-Orbito-Cerebral Mucormycosis: A Comprehensive Review. *J Maxillofac Oral Surg.* 20(3):373-380, (2021).
- [40] Bayram N, Ozsaygılı C, Sav H, et al. Susceptibility of severe COVID-19 patients to rhino-orbital mucormycosis fungal infection in different clinical manifestations. *Jpn J Ophthalmol.* 65(4):515-525, (2021).
- [41] Banerjee I, Robinson J, Asim M, et al. Mucormycosis and COVID-19 an epidemic in a pandemic?. *Nepal J Epidemiol.* 11(2):1034-1039, (2021).

- [42] Virk SS, Singh RP, Arora AS, et al. Gastric zygomycosis--an unusual cause of massive upper gastrointestinal bleed. *Indian J Gastroenterol.* 23(4):146-147, (2004).
- [43] 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.* 69(6):1361-1365, (2021).
- [44] Gandra S, Ram S, Levitz SM. The "Black Fungus" in India: The Emerging Syndemic of COVID-19-Associated Mucormycosis. *Ann Intern Med.* 174(9):1301-1302, (2021).
- [45] Ribes JA, Vanover-Sams CL, Baker DJ. Zygomycetes in human disease. *Clin Microbiol.* 13(2):236-301, (2000).
- [46] Ravani SA, Agrawal GA, Leuva PA, et al. Rise of the phoenix: Mucormycosis in COVID-19 times. *Indian J Ophthalmol.* 69(6):1563-1568, (2021).
- [47] Gupta A, Sharma A, Chakrabarti A. The emergence of post-COVID-19 mucormycosis in India: Can we prevent it?. *Indian J Ophthalmol.* 69(7):1645-1647, (2021).
- [48] Petrikos G, Skiada A, Lortholary O, et al. Epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis. *Clin Infect Dis.* 54(1):23-34, (2012).
- [49] Jorge L. Hernández and Clifford J. Buckley, "Mucormycosis," <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544364/>, Jul. 25, 2021.
- [50] John TM, Jacob CN, Kontoyiannis DP. When Uncontrolled Diabetes Mellitus and Severe COVID-19 Converge: The Perfect Storm for Mucormycosis. *J Fungi (Basel).* 7(4):298, (2021).
- [51] Prakash H, Chakrabarti A. Epidemiology of Mucormycosis in India. *Microorganisms.* 9(3):523, (2021).
- [52] Singh P, "Black fungus: Here is a list of states with highest number of mucormycosis cases," <https://www.hindustantimes.com/india-news/black-fungus-states-with-highest-number-of-mucormycosis-cases-101621559394002.html>, May 21, 2021.
- [53] Pal R, Singh B, Bhadada SK, et al. COVID-19-associated mucormycosis: An updated systematic review of literature. *Mycoses.* 64(12):1452-1459, (2021).

- [54] Fouad YA, Abdelaziz TT, Askoura A, et al. Spike in Rhino-Orbital-Cerebral Mucormycosis Cases Presenting to a Tertiary Care Center During the COVID-19 Pandemic. *Front Med (Lausanne)*. 8:645270, (2021).
- [55] Sharma S, Grover M, Bhargava S, et al. Post coronavirus disease mucormycosis: a deadly addition to the pandemic spectrum. *J Laryngol Otol*. 135(5):442-447, (2021).
- [56] Singh AK, Singh R, Joshi SR, et al. Mucormycosis in COVID-19: A systematic review of cases reported worldwide and in India. *Diabetes Metab Syndr*. 15(4):102146, (2021).
- [57] Zhu X, Ge Y, Wu T, et al. Co-infection with respiratory pathogens among COVID-2019 cases. *Virus Res*. 285:198005, (2020).
- [58] Rocha ICN, Hasan MM, Goyal S, et al. COVID-19 and mucormycosis syndemic: double health threat to a collapsing healthcare system in India. *Trop Med Int Health*. 26(9):1016-1018, (2021).
- [59] Paul A, Sainath D, Srikanth K, et al. Awareness of COVID-19-related ocular symptoms in a tertiary health care hospital. *Indian J Ophthalmol*. 69(4):1001-1002, (2021).
- [60] Moorthy A, Gaikwad R, Krishna S, et al. SARS-CoV-2, Uncontrolled Diabetes and Corticosteroids-An Unholy Trinity in Invasive Fungal Infections of the Maxillofacial Region? A Retrospective, Multi-centric Analysis [published online ahead of print, 2021 Mar 6]. *J Maxillofac Oral Surg*. 20(3):1-8, (2021).
- [61] Chen S, Zhu Q, Xiao Y, et al. Clinical and etiological analysis of co-infections and secondary infections in COVID-19 patients: An observational study. *Clin Respir J*. 15(7):815-825, (2021).
- [62] Miller MA, Molina KC, Gutman JA, et al. Mucormycosis in Hematopoietic Cell Transplant Recipients and in Patients With Hematological Malignancies in the Era of New Antifungal Agents. *Open Forum Infect Dis*. 8(2):646, (2020).
- [63] Rodriguez-Morales AJ, Sah R, Millan-Oñate J, et al. COVID-19 associated mucormycosis: the urgent need to reconsider the indiscriminate use of immunosuppressive drugs. *Ther Adv Infect Dis*. 18(8):20499361211027065, (2021).

- [64] Hanley B, Naresh KN, Roufousse C, et al. Histopathological findings and viral tropism in UK patients with severe fatal COVID-19: a post-mortem study. *The Lancet Microbe*, (2020).
- [65] Sen M, Honavar SG, Sharma N, et al. COVID-19 and Eye: A Review of Ophthalmic Manifestations of COVID-19. *Indian J Ophthalmol*. 69(3):488-509, (2021).
- [66] Joshi AR, Muthe MM, Patankar SH, et al. CT and MRI Findings of Invasive Mucormycosis in the Setting of COVID-19: Experience From a Single Center in India. *AJR Am J Roentgenol*. 217(6):1431-1432, (2021).
- [67] Suvvari TK, Arigapudi N, Kandi VR, et al. Mucormycosis: A killer in the shadow of COVID-19. *J Mycol Med*. 31(3):101161, (2021).
- [68] Moona AA, Islam MR. Mucormycosis or black fungus is a new fright in India during COVID-19 pandemic: Associated risk factors and actionable items. *Public Health Pract (Oxf)*. 2:100153, (2021).
- [69] Chatterjee S, Vardhan B, Singh DK, et al. Should statins be considered for the management of mucormycosis in COVID-19?. *Diabetes Metab Syndr*. 15(4):102162, (2021).
- [70] Nagesh CP. The "black fungus" through a gray lens: Imaging COVID-19-associated mucormycosis. *Indian J Ophthalmol*. 69(7):1648-1649, (2021).
- [71] Ashour MM, Abdelaziz TT, Ashour DM, et al. Imaging spectrum of acute invasive fungal rhino-orbital-cerebral sinusitis in COVID-19 patients: A case series and a review of literature. *J Neuroradiol*. 48(5):319-324, (2021).
- [72] Szarpak L, Chirico F, Pruc M, et al. Mucormycosis-A serious threat in the COVID-19 pandemic?. *J Infect*. 83(2):237-279, (2021).
- [73] Raut A, Huy NT. Rising incidence of mucormycosis in patients with COVID-19: another challenge for India amidst the second wave? *The Lancet Respiratory Medicine*, (2021).
- [74] Arjun R, Felix V, Niyas VKM, et al. COVID-19-associated rhino-orbital mucormycosis: a single-centre experience of 10 cases. *QJM*. 114(11):831-834, (2022).

- [75] Lai CC, Yu WL. Appropriate use of antimicrobial therapy for COVID-19 co-infection. *Immunotherapy*. 13(13):1067-1070, (2021).
- [76] Johnson AK, Ghazarian Z, Cendrowski KD, et al. Pulmonary aspergillosis and mucormycosis in a patient with COVID-19. *Medical Mycology Case Reports*, (2022).
- [77] Ahmadikia K, Hashemi SJ, Khodavaisy S, et al. 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. *Mycoses*. 64(8):798-808, (2021).
- [78] Bakshi SS, Kalidoss VK. COVID 19 infection and mucormycosis—a dangerously increasing combination. *Egypt J Otolaryngol*. 37(1):53, (2021).
- [79] Song G, Liang G, Liu W. Fungal Co-infections Associated with Global COVID-19 Pandemic: A Clinical and Diagnostic Perspective from China. *Mycopathologia*. 185(4):599-606, (2020).
- [80] Rudramurthy SM, Hoenigl M, Meis JF, et al. ECMM/ISHAM recommendations for clinical management of COVID-19 associated mucormycosis in low- and middle-income countries. *Mycoses*. 64(9):1028-1037, (2021).
- [81] Sen M, Honavar SG, Bansal R, et al. Epidemiology, clinical profile, management, and outcome of COVID-19-associated rhino-orbital-cerebral mucormycosis in 2826 patients in India - Collaborative OPAI-IJO Study on Mucormycosis in COVID-19 (COSMIC), Report 1. *Indian J Ophthalmol*. 69(7):1670-1692, (2021).
- [82] Patel A, Agarwal R, Rudramurthy SM, et al. Multicenter Epidemiologic Study of Coronavirus Disease-Associated Mucormycosis, India. *Emerg Infect Dis*. 27(9):2349-2359, (2021).
- [83] Tandon A, Pandey L. COVID-19, steroids, and mucormycosis: What an ophthalmologist should know. *Indian J Ophthalmol*. 69(7):1970, (2021).

FIGURAS E TABELAS

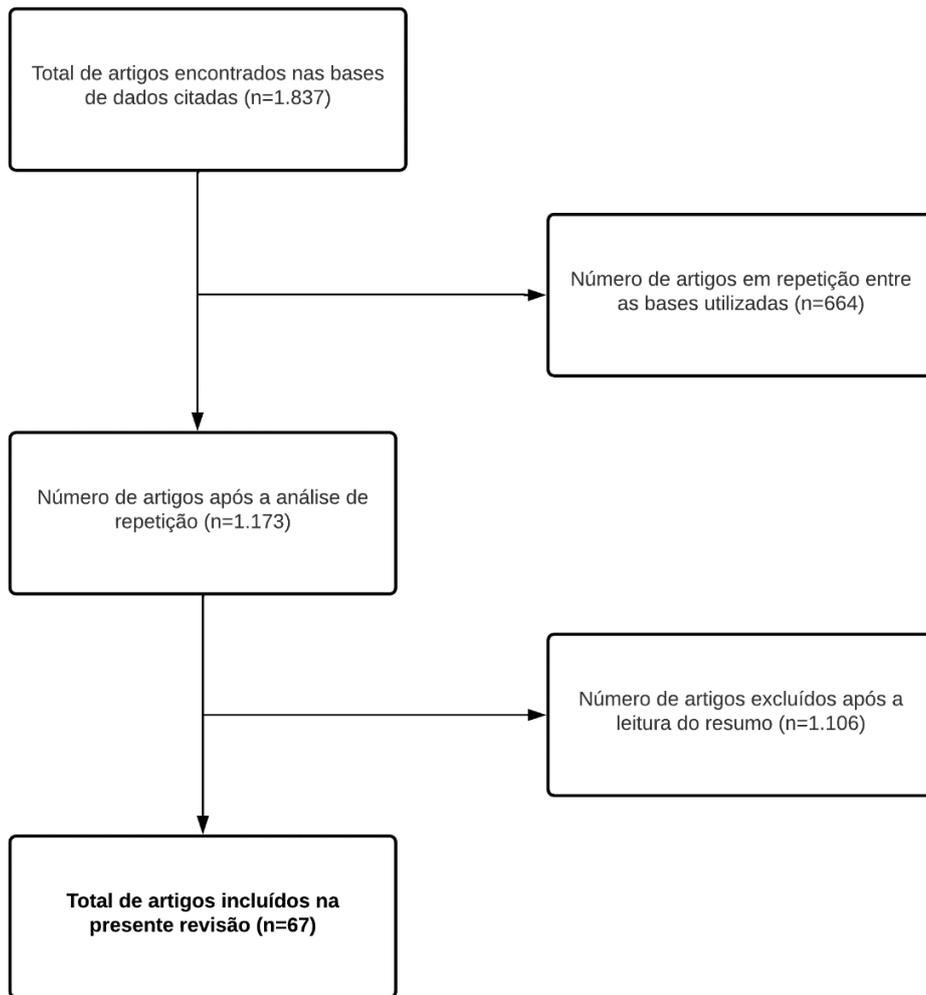


Figura 1: Fluxograma de seleção dos artigos da revisão.

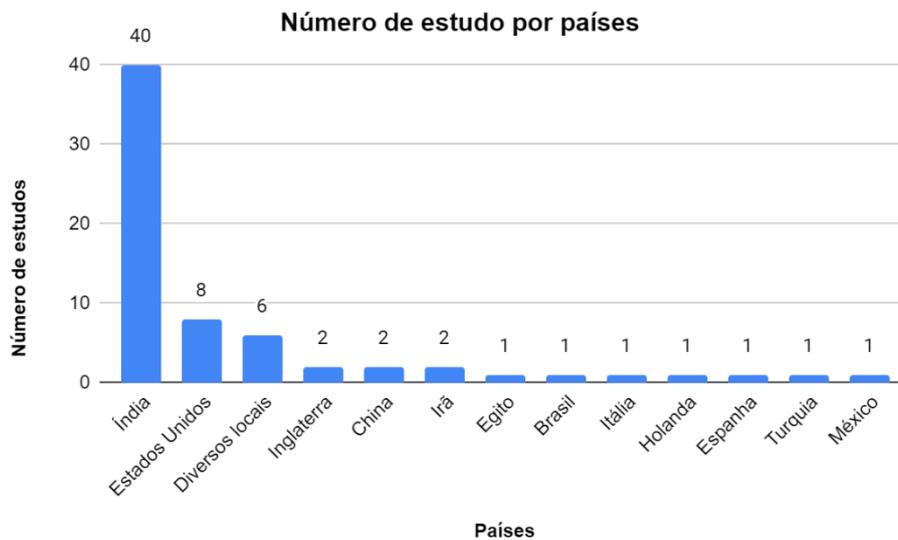


Figura 2: Gráfico representativo da quantidade de estudos por países.

Tabela 1: Perfil dos pacientes citados nos relatos de caso de coinfeção por COVID-19 e mucormicose.

Estudo	Idade e sexo	Condições pré-existentes	Forma clínica mucormicose	Desfecho
Mehta <i>et al.</i> (2020)	60/M	DM	Rino-orbital	Morte
Junior <i>et al.</i> (2020)	86/M	HAS	Gastrointestinal	Morte
	46/M	DM	Rino-orbital	Sobrevivência
	60/M	DM e HAS	Rino-orbital	Sobrevivência
	74/M	DM, HAS e doença cardíaca	Rino-orbital	Sobrevivência
Sen <i>et al.</i> (2021)	73/M	DM	Rino-orbital	Sobrevivência
	62/M	DM e HAS	Rino-orbital	Sobrevivência
	47/M	DM e doença cardíaca	Rino-orbital	Sobrevivência
Mekonnen <i>et al.</i> (2021)	60/M	DM, asma, hipertensão e hiperlipidemia	Rino-orbital	Morte
Pasero <i>et al.</i> (2020)	66/M	HAS e ITU	Pulmonar	Morte
Garg <i>et al.</i> (2021)	55/M	DM, HAS, doença cardíaca e doença renal	Pulmonar	Sobrevivência
	60/M	Sem doença de base	Rino-orbital	Sobrevivência
	50/M	Sem doença de base	Pulmonar	Morte
Buil <i>et al.</i> (2021)	60/M	DM, obesidade, LLC	Disseminada	Morte
	70/M	DM	Rino-orbital	Morte

Selarka <i>et al.</i> (2021)	42/M	DM	Não citado	Sobrevivência
Krishna <i>et al.</i> (2021)	22/M	Hipotireoidismo	Disseminada	Morte
Maini <i>et al.</i> (2021)	38/M	Sem doença de base	Rino-orbital	Sobrevivência
Khatri <i>et al.</i> (2021)	68/M	Doença cardíaca, transplante, DM, HAS e doença renal	Cutânea	Morte
Revannavar <i>et al.</i> (2021)	Não citada/F	DM	Rino-orbital	Sobrevivência
	59/F	DM	Rino-orbital	Morte
	52/M	DM	Rino-orbital	Sobrevivência
Nehara <i>et al.</i> (2021)	62/F	DM	Rino-orbital	Sobrevivência
	70/F	DM	Rino-orbital	Sobrevivência
	68/F	DM	Rino-orbital	Morte
Arana <i>et al.</i> (2021)	62/M	DM, HAS, doença renal, transplante renal, criptococose e doença cardíaca	Rino-orbital	Sobrevivência
	48/M	HAS, doença renal, transplante renal e hipotireoidismo	Cutânea	Sobrevivência
Karimi-Galougahi <i>et al.</i> (2021)	61/F	Sem doenças de base	Rino-orbital	Não citado
Zurl <i>et al.</i> (2021)	53/M	LMA	Pulmonar	Morte
Waizel-Haiat <i>et al.</i> (2021)	24/F	Obesidade	Rino-orbital	Morte

Werthman-Ehrenreich <i>et al.</i> (2020)	33/F	HAS e asma	Rino-orbital	Morte
Alekseyev <i>et al.</i> (2021)	41/M	DM	Rino-orbital	Sobrevivência
Veisi <i>et al.</i> (2021)	40/F	Sem doença de base	Rino-orbital	Morte
	54/M	DM	Rino-orbital	Sobrevivência
Jain <i>et al.</i> (2021)	57/F	DM	Gastrointestinal	Morte
Saldanha <i>et al.</i> (2021)	32/F	DM	Rino-orbital	Sobrevivência
Baskar <i>et al.</i> (2021)	28/M	Não citado	Rino-orbital	Não citado
	39/M	Não citado	Rino-orbital	Não citado
	29/M	DM	Rino-orbital	Não citado
	56/M	DM	Rino-orbital	Não citado
Saidha <i>et al.</i> (2021)	68/M	DM, HAS, hipoalbuminemia, sepse e doença renal	Rino-orbital	Não citado
	35/M	Não citado	Rino-orbital	Não citado
	55/F	DM	Rino-orbital	Sobrevivência
Dallalzadeh <i>et al.</i> (2021)	36/M	DM	Rino-orbital	Morte
	48/M	DM	Rino-orbital	Sobrevivência
Awal <i>et al.</i> (2021)	65/F	DM	Rino-orbital	Não citado
	45/F	Pneumonia	Rino-orbital	Não citado
	36/M	Pneumonia	Rino-orbital	Não citado
Kanwar <i>et al.</i> (2020)	56/M	Doença renal	Pulmonar	Morte

a) DM: diabetes mellitus; b) HAS: hipertensão arterial sistêmica, c) ITU: infecção do trato urinário; d) LLC: leucemia linfocítica crônica; e) LMA: leucemia mieloide aguda.

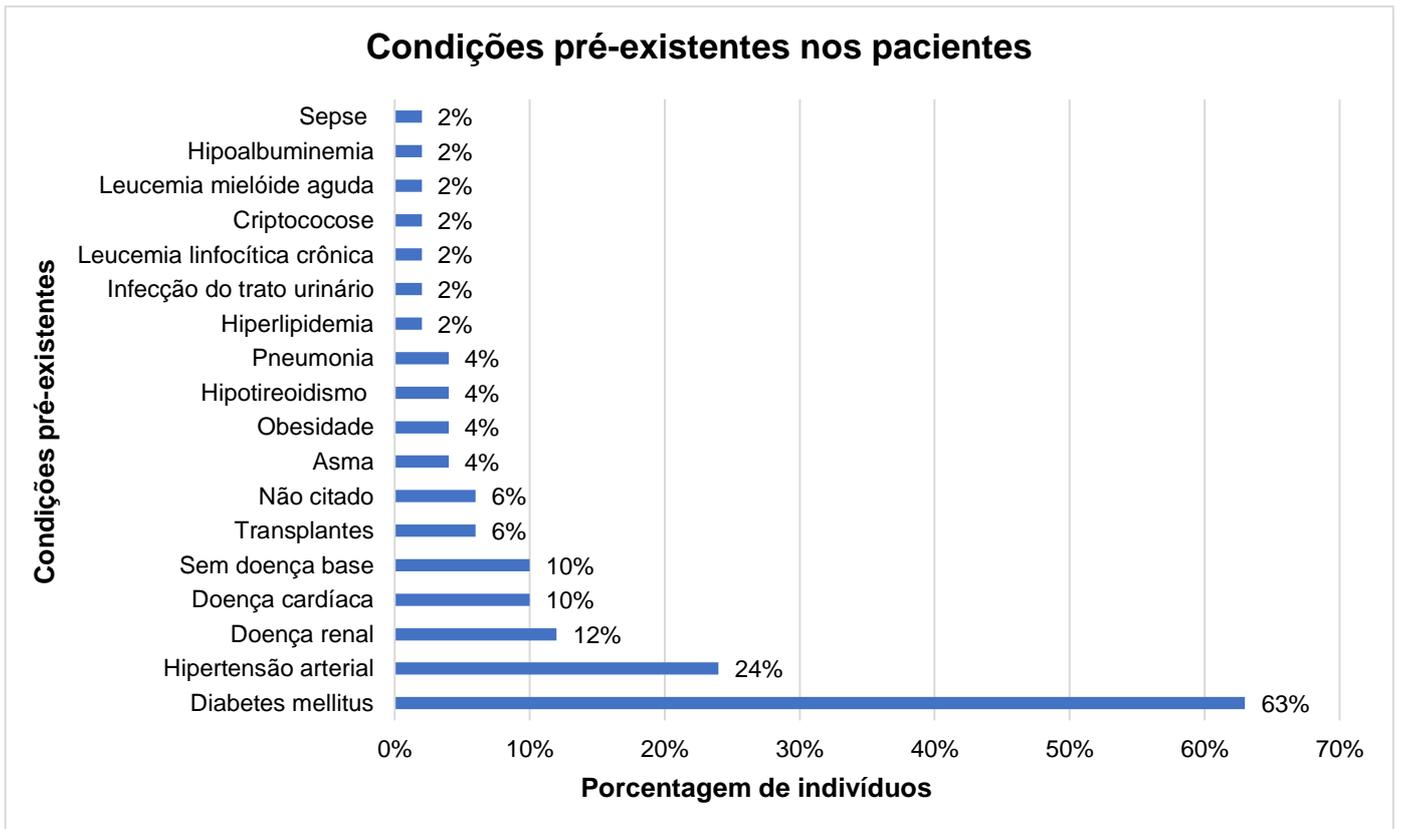


Figura 3: Condições pré-existentes nos relatos de casos que associam COVID-19 e mucormicose.

ANEXO

Normas da Revista – International Journal of Pharmacy and Biological Sciences

Organization of Manuscript (For Research Articles)

Manuscript should be typewritten in 12 font size, double-spaced, with margins of at least 2 cm on all sides. Pages should be numbered consecutively, starting with the title page and the matter arranged in the following order: Title page, Abstract, Keywords, Sections (Introduction, Materials and Methods, Results and Discussion, Conclusions), Acknowledgements, References, Tables and Figures along with caption and legends. Research articles should have more than 15 pages and Review articles in the range of 15-30 pages, inclusive of illustrations.

Title Page: Title page contains title of the manuscript in bold face, title case (font size 14), names of the authors in normal face, title case (font size 12) followed by the address of authors in normal face, title case (font size 12). Names of the authors should appear as initials followed by surnames. Full names may be given in some instances to avoid confusion. Followed by the author names, please provide the complete postal address or addresses with pin code number of the place(s), where the research work has been carried out. If the publication originates from several institutes, the affiliation of each author should be clearly stated by using superscript Arabic numbers after the name and before the institute. The author to whom correspondence should be directed must be indicated with an asterisk. At the bottom left corner of this page, please mention “*Corresponding Author” and provide telephone number and fax number of the research institution/college and functional Email address of the corresponding author to whom all correspondence (including galley proofs) is to be sent.

Sections: Manuscripts should be divided into the following sections:

Titles (normal face, upper case) and subtitles in each section (bold face, lower case):

Abstract: An abstract not exceeding 250 words (for Short Communications between 60 and 80 words) should be provided typed on a separate sheet. Abstract should include aims, methods, results and conclusion.

Keywords: Up to 4-6 keywords must be provided in alphabetical order, preferably taken from Index Medicus. These keywords should be typed at the end of the abstract.

Introduction: It should be a concise statement of the background to the work presented, including relevant earlier work, suitably referenced. It should be started in a separate page after keywords.

Materials and Methods: It shall be started as a continuation to introduction on the same page. All important materials and equipments, the manufacturer's name and, if possible, the location should be provided. The main methods used shall be briefly described, citing references. New methods or substantially modified methods may be described in sufficient detail. The statistical method and the level of significance chosen shall be clearly stated.

Results and Discussion: The important results of the work should be clearly stated and illustrated where necessary by tables and figures. The statistical treatment of data and significance level of the

factors should be stated wherever necessary. The discussion should deal with the interpretation of results, making the readers understand the problem taken and should be logical. The scope of the results, which need to be further explored, could also be dealt. Digital files are recommended for highest quality reproduction and should follow the following guidelines.

300dpi or higher sized to fit journal page
JPEG, GIF, TIFF and PDF formats are preferred)
Acknowledgement (if any)

Conclusions:

Concisely summarizes the principal conclusions of the work and highlights the wider implications. This section should not merely duplicate the abstract.

Acknowledgements: Acknowledgements as well as information regarding funding sources may be provided.

References: Citations of literature within the text must be presented in numerical order and should be set in square brackets, thus [1,12]. The cited literature are also collected in numerical order at the end of the manuscript under the heading "References". The abbreviated title and the volume number should appear in italics. Only the papers, and books that have been published or in press may be cited. Please note that website addresses must not be included as a reference, but should be inserted in the text directly after the information to which they refer.

Please note the following examples.

Journals:

[1] Gregoriadis G., Engineering liposomes for drug delivery: progress and problems. *Trends Biotechnol*, 13 (12): 527–537, (1995)

Books:

[1] Joseph R. Robinson and Vincent HL Lee, Ed. *Controlled Drug Delivery Fundamentals and applications*, 2nd Edn, Vol 29, Lippincott Williams's publisher: 555–561, (1994)

[2] Myers, R.H., Montgomery, D., *Response Surface Methodology*, Wiley, New York 1995.

Chapter in a book:

[1] Brown, M.B., Traynor, M.J., Martin, G.P., Akomeah, F.K., in: Jain, K.K., Walker, J.M. (Eds.), *Drug Delivery Systems*, Humana Press, USA 2008, pp. 119-140.

For Patent Reference:

[1]H. Aviv, D. Friedman, A. Bar-Ilan and M. Vered. Submicron emulsions as ocular drug delivery vehicles, U.S. Patent US 5496811, 1996.

Tables: Should each be typed on a separate page, numbered in sequence with the body of the text. Tables should be headed with a short, descriptive caption. They should be formatted with horizontal lines only: vertical ruled lines are not required. Footnotes to tables should be indicated with a), b), c) etc. and typed on the same page as the table.

Figures: Should be on separate pages but not inserted within the text. All figures must be referred to in the text and numbered with Arabic numerals in the sequence in which they are cited. Each figure must be accompanied by a legend explaining in detail the contents of the figure and are to be typed under the figures. Graphs and bar graphs should preferably be prepared using Microsoft Excel and submitted as Excel graph pasted in Word. Alternatively photographs can be submitted as JPEG images. Keys to symbols, abbreviations, arrows, numbers or letters used in the illustrations should not be written on the illustration itself but should be clearly explained in the legend. Avoid inserting a box with key to symbols, in the figure or below the figure. All Tables and Figures captions and legends should be typed on a separate page.

Review Article

Organization of the review article is at the author's discretion and must be at a length of 3000 words excluding references and abstract. Abstract and key words are required. Tables, figures, illustrations and references are to be arranged according to research papers.