



UNIVERSIDADE FRANCISCANA
ÁREA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

João Arthur Rosendo Winkelmann

TRABALHO FINAL DE GRADUAÇÃO
RELATO DE CASO: MUCORMICOSE PÓS-COVID-19.

Santa Maria, RS

2021

João Arthur Rosendo Winkelmann

RELATO DE CASO: MUCORMICOSE PÓS-COVID-19.

Trabalho final de graduação (TFG) apresentado ao Curso de Medicina, Área de Ciências da Saúde, da Universidade Franciscana – UFN, como requisito parcial para aprovação na disciplina TFG II.

Orientadora: Prof.^a. Dra. Liliane Souto Pacheco

Santa Maria, RS

2021

RESUMO

RELATO DE CASO: MUCORMICOSE PÓS-COVID-19.

AUTOR: João Arthur Rosendo Winkelmann

ORIENTADORA: Liliane Souto Pacheco

A mucormicose é uma rara infecção fúngica, rapidamente progressiva e de alta letalidade. Apresentamos o caso de um paciente masculino de 45 anos de idade, diabético e recém recuperado de infecção por COVID-19, para a qual realizou pulsoterapia com corticosteroides, apresenta-se novamente ao atendimento hospitalar com a queixa única de inchaço em hemiface esquerda e posterior desenvolvimento de tosse produtiva e diminuição do movimento da pálpebra inferior esquerda. Nos exames de imagem, foi observado um espessamento tecidual mucoso e lesões osteolíticas em ossos da face. Realizou-se uma biópsia cujo exame micológico direto evidenciou hifas características dos agentes fúngicos da mucormicose e foi prontamente iniciada uma terapia de amplo espectro com anfotericina B, meropenem e linezolida juntamente ao tratamento cirúrgico por desbridamento dos tecidos acometidos. Posteriormente, manteve-se somente a anfotericina B a qual, após o quadro responder ao medicamento, foi descalorada e substituída por isavuconazol até a alta hospitalar.

Palavras-chave: mucormicose pós-COVID-19; zigomicose; COVID-19.

SUMÁRIO

RESUMO.....	3
SUMÁRIO	4
1 INTRODUÇÃO	5
2 RELATO DO CASO.....	5
3 REVISÃO DA LITERATURA.....	6
4 CONCLUSÃO	10
5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	11
6 APÊNDICES E ANEXOS:	14

1 INTRODUÇÃO

A mucormicose é uma rara e grave infecção fúngica, geralmente fatal. Sua incidência é maior principalmente em pacientes diabéticos e imunodeprimidos. A mucormicose é ocasionada pela inoculação de esporos de um agente causador da infecção presente no ar inspirado, em lesões cutâneas ou em algo ingerido e – em consequência da disseminação do agente infeccioso – suas propriedades que permitem a invasão de tecidos adjacentes também causam a necrose desses, sendo a rápida remoção desses tecidos uma conduta imprescindível para o tratamento da infecção nos casos não letais.

2 RELATO DO CASO

R.S.R, sexo masculino, caucasiano, com 45 anos de idade, é admitido no Hospital Universitário de Santa Maria queixando-se de inchaço na região maxilar esquerda iniciado há pouco mais de 2 meses do presente atendimento; negou dor e demais queixas. Ele relatou que, antes do aparecimento dessa queixa, foi internado na cidade de Uruguaiana por 25 dias devido um quadro de infecção por COVID-19, período em que realizou pulsoterapia com corticosteroide, não necessitando de intubação e recebendo alta hospitalar uma semana antes do início do atual quadro.

Ademais, como comorbidades, o paciente relatou possuir hipertensão e *diabetes mellitus* tipo 2 sob controle, fazendo uso de losartana e sinvastatina associada à insulina NPH para tais comorbidades, respectivamente.

No momento do exame físico, o paciente estava afebril, sem queixas e foram observados edema em hemiface esquerda e uma tumoração na região da maxila ipsilateral (ver imagem 1 em “Apêndices e anexos”, pg. 15), sem demais alterações. Devido ao edema apresentado, o paciente foi encaminhado ao ambulatório de Cirurgia de Cabeça de Pescoço pelo qual realizou a primeira tomografia computadorizada e foi considerada a hipótese diagnóstica de neoplasia. Após, foi solicitada uma biópsia ambulatorial da maxila esquerda – que não foi enviada para o laboratório de microbiologia – a qual resultou negativa para neoplasia. Uma nova biópsia foi solicitada e enviada para a análise microbiológica, evidenciando hifas sugestivas de mucormicose. Dada a suspeita de doença fúngica invasiva, o paciente foi internado para início do tratamento com anfotericina B lipídica e desbridamento da lesão. Nessa mesma amostra, também foi observado o crescimento de *Klebsiella pneumoniae* e *Enterococcus faecium*. Assim, foi também iniciado um tratamento antimicrobiano com linezolida e meropenem pela hipótese de infecção bacteriana associada.

Nos primeiros dias de internação, foi constatado que a tumoração na maxila esquerda do paciente se tratava de um abscesso e o paciente desenvolveu tosse produtiva ocasional além de ter um aumento do edema em hemiface esquerda, dificultando o fechamento da pálpebra inferior ipsilateral.

Uma tomografia computadorizada com e sem contraste evidenciou, principalmente, a presença de lesão osteolítica em hemiface esquerda acometendo palato duro, seio maxilar, parede inferior da órbita, osso zigomático e osso esfenóide e consequente espessamento tecidual em hemiface esquerda e proptose ocular à esquerda (ver imagens 2 em “Apêndices e anexos”, pg. 15)

Após o exame tomográfico, o paciente foi encaminhado para a otorrinolaringologia a qual, por videocirurgia, realizou antrostomia, uncifectomia, bullectomia direita e esquerda, turbinectomia média à direita, retirada de hemipalato duro à esquerda, de parede lateral da maxila e de assoalho e parede lateral da órbita. Ademais, necrose de assoalho da órbita, zigoma e assoalho de seio maxilar esquerdo foi observada no procedimento.

Cerca de sete dias após a internação, uma nova biópsia foi realizada e o exame micológico direto da amostra resultou em hifas sugestivas de *Aspergillus* spp. e a cultura teve crescimento de *Aspergillus* spp.

Além da terapia com linezolida, meropenem e anfotericina B, foi necessário lançar mão de reposição, potássio e magnésio (por apresentar hipocalemia e hipomagnesemia), hidratação – a fim de normalizar a função renal que se encontrava diminuída –, corticosteróides, dada a reação adversa à primeira administração de anfotericina B, e clonazepam para dormir.

O paciente evoluiu com boa resposta ao tratamento antifúngico. As terapias com linezolida e meropenem foram interrompidas após 14 dias de tratamento. A terapia com anfotericina B lipídica foi mantida por mais 14 dias, quando o paciente apresentou hipoacusia, impelindo à substituição desse medicamento por isavuconazol 200mg, de 8 em 8 horas por 3 dias e, após, 1 cápsula por dia. Passados 4 dias, o paciente estava apto a receber alta.

3 REVISÃO DA LITERATURA

A mucormicose (inicialmente denominada zigomicose), relatada pela primeira vez em 1885 (PALTAUF, 1885), é uma rara infecção fúngica, com uma taxa de mortalidade geral que varia entre 25 a 62% (RODEN et al., 2005). Essa infecção mostrou estar associada a quadros recuperados de COVID-19. Embora seja incomum a ocorrência de infecções

secundárias à SARS-CoV-2, a mucormicose pós-COVID-19 está entre as que mais se destacaram desde o início da pandemia por Coronavírus com início no ano de 2020.

Os fungos causadores da mucormicose, também conhecida como “fungo-negro”, são os pertencentes à ordem dos Mucorales; seus principais representantes são os agentes dos gêneros *Rhizopus* spp., *Mucor* spp. e *Rhizomucor* spp. e, menos comumente, *Cunninghamella* spp., *Lichtheimia* spp., *Saksenaea* spp. e *Apophysomyces* spp. (RODEN et al., 2005).

Os agentes da doença são ubíquos, estando presentes principalmente em matéria orgânica em decomposição como folhas e madeira (RICHARDSON, 2009) e os períodos nos quais um maior número de pessoas entra em contato com tais agentes, resultando em maior incidência de mucormicose, são nos momentos com maiores temperaturas e menor precipitação de chuva (SHPITZER et al., 2005;). Também foi observada uma maior incidência dessa infecção em regiões logo após a ocorrência de tsunamis (ANDRESEN et al., 2005) e tornados (NEBLETT FANFAIR et al., 2012) e em soldados combatentes americanos no Afeganistão com lesões por explosivos (TRIBBLE et al., 2015).

Os principais fatores de risco para o desenvolvimento de mucormicose são a *diabetes mellitus* mal controlada, imunossupressão (inclui-se indivíduos em terapia com corticosteroides (KONTOYIANNIS, 2007), pacientes pós-transplante (RODEN et al., 2005), com malignidades hematológicas (SIVAGNANAM et al., 2017) e níveis elevados de ferro sérico (assim como pacientes em uso de deferoxamina, um quelante de ferro) (BAKER, 1957;). A *diabetes mellitus* não controlada predispõe ao crescimento do fungo devido a enzimas presentes no agente, como a cetona redutase, e ao prejuízo do sistema imune pelas altas concentrações de glicose (GALE; WELCH, 1961); a imunossupressão prejudica a ação do sistema imune do hospedeiro contra o fungo invasor (LIONAKIS; KONTOYIANNIS, 2003) e a deferoxamina age como sideróforo em relação aos Mucorales, isto é, captando o ferro sérico do organismo e entregando-o ao fungo (BOELAERT et al., 1988, 1993, 1994). Na ausência de doenças ou comorbidades subjacentes, o desenvolvimento da infecção pode ser facilitado por traumas, queimaduras, cirurgias e uso de drogas intravenosas (SIMS; OSTROSKY-ZEICHNER, 2007).

Embora infecções secundárias à COVID-19 sejam incomuns, é possível observar um progressivo aumento na quantidade de relatos de mucormicose e aspergilose associada a quadros de infecção pelo SARS-CoV-2 (BARTOLETTI et al., 2020; BLAIZE et al., 2020; KOEHLER et al., 2020; RAWSON et al., 2020; VAN ARKEL et al., 2020). A grande parte dos relatos de mucormicose pós-COVID-19 procedem da Índia, provavelmente pelas altas temperaturas de seu clima e pelo baixo nível socioeconômico da população em geral. Até o

final de maio de 2021, acredita-se que tenham ocorrido cerca de 15.000 casos de mucormicose em pacientes com COVID-19 na Índia (RAUT; HUY, 2021). Além disso, um estudo retrospectivo de 16 centros de saúde indianos que ocorreu entre setembro e dezembro do ano de 2020 relatou uma prevalência de casos de mucormicose de 0.27% dos pacientes hospitalizados com COVID-19 e de 1.6% nos pacientes em Unidades de Tratamento Intensivo (UTI) por COVID-19 (PATEL et al., 2021). Até o momento, essa associação da mucormicose com os quadros de COVID-19 foi melhor explicada pela presença de *diabetes mellitus* não controlada em grande parte dos indivíduos suscetíveis à infecção pelo SARS-CoV-2 e pelo amplo uso de corticosteroides no tratamento dessa, ambos fatores de risco para a mucormicose (RAO; SHETTY; NAGESH, 2021; SARKAR et al., 2021; SEN et al., 2021).

A principal forma de transmissão da mucormicose se dá pela inalação de esporos do ambiente, resultando geralmente nas formas pulmonar (22%) (LEE; MOSSAD; ADAL, 1999) e rinocerebral (20%) (FARMAKIOTIS; KONTOYIANNIS, 2016; MCNULTY, 1982), que podem ocorrer concomitantemente. Porém, já foram relatadas formas menos comuns da mucormicose, como a cutânea (18%) (ADAM et al., 1994), a cerebral (8%), a gastrointestinal (7%) pela ingestão dos esporos (DIOVERTI et al., 2015; SPELLBERG, 2012), e a renal (2%) pela disseminação hematogênica do fungo (BENNETT; DOLIN; BLASER, 2020; LEVY; BIA, 1995). Os Mucorales possuem um mecanismo considerado único para a adesão e invasão de células endoteliais: ele consiste no reconhecimento de receptores de proteínas reguladoras de glicose 78 (GRP78) para iniciar a endocitose mediada por célula endotelial (LIU et al., 2010). No organismo humano, a expressão desses receptores aumenta como resposta a altas concentrações de glicose, ferro e β -hidroxi butirato (GEBREMARIAM et al., 2016). As proteínas CotH são imprescindíveis para a ligação aos receptores GRP78, logo, o bloqueio dessas consiste em um possível tratamento da infecção (GEBREMARIAM et al., 2014). Ao iniciar a invasão endotelial, o fungo progride no tecido até atingir os vasos sanguíneos do hospedeiro; a partir desse momento, sua disseminação pelos vasos sanguíneos desenvolverá trombose desses vasos e consequente infarto, podendo disseminar-se por via hematogênica.

A clínica apresentada pelo paciente decorrerá da forma da mucormicose. A mucormicose rinocerebral manifestará inicialmente sintomas como rinosinusite aguda, febre, dor em regiões de seios da face, cefaleia e corrimento nasal purulento; com a progressão da infecção e o envolvimento de novos tecidos, podem aparecer sintomas como edema facial unilateral, lesões enegrecidas na região facial afetada, edema periorbital, proptose, cegueira e obnubilação (MALLIS et al., 2010; YOHAJ et al., 1994); na tomografia computadorizada,

pode-se observar o espessamento da mucosa e erosões ósseas (FATTERPEKAR et al., 1999; HOWELLS; RAMADAN, 2001). De outro modo, as manifestações clínicas da forma pulmonar – que é mais frequente na vigência de imunodepressão – são indistinguíveis de outras micoses oportunistas, como aspergilose pulmonar invasiva (BAKER, 1956) e o mesmo se dá com exames de imagem, como lesões cavitárias, consolidações focais, opacificações e o sinal do halo invertido na TC, esse também presente na aspergilose pulmonar invasiva e paracoccidiodomicose (GUPTA; KUMAR; PRASAD, 2014; THOMAS et al., 2019). A forma gastrointestinal da mucormicose costuma apresentar dor abdominal, hematêmese e lesões da mucosa digestiva (AGHA et al., 1985); e os sintomas da forma cutânea consistem em uma área de celulite única, dolorosa e endurecida (ARNÁIZ-GARCÍA et al., 2009).

O diagnóstico da mucormicose é possível por meio da correlação entre a clínica do paciente com o exame direto ou a cultura do tecido obtido por biópsia. Porém, como muitas vezes a cultura não é exitosa ou é acidentalmente contaminada por outros microrganismos, o exame micológico direto do espécime torna-se o mais usado. Nesse exame, o tecido analisado pode apresentar hifas de paredes finas, geralmente asseptadas e ramificações regulares não dicotômicas em ângulos retos, mas, infelizmente, a apresentação dos Mucorales é muito diversa e a visualização de estruturas reprodutivas contendo esporos depende da expertise do examinador (CHANDLER; KAPLAN; AJELLO, 1981; GLAZER et al., 2000; LASS-FLÖRL et al., 2017). Também são de grande importância a nasofibrosopia e a broncoscopia como métodos de visualização direta das regiões acometidas pelo fungo, sendo amplamente utilizados para auxiliar na coleta de materiais para biópsia, exclusão de outras hipóteses diagnósticas e identificação das lesões características da mucormicose bem como a extensão do fungo no tecido (BAKER, 1956; BEN-AMI et al., 2009; ENGLAND et al., 1981; LEE; MOSSAD; ADAL, 1999). Recentemente, tem sido usado o exame de sequenciamento pela reação em cadeia da polimerase (PCR) para identificar o gênero do agente fúngico em casos com histopatologia positiva e cultura negativa. Essa aplicação da PCR, mostrou, até então, resultados positivos, sugerindo que até 20% das espécies podem ser identificadas erroneamente somente pela análise de sua morfologia. No entanto, as técnicas moleculares para o diagnóstico de mucormicose estão disponíveis somente em laboratórios de pesquisa (HAMMOND et al., 2011; SPRINGER et al., 2016; TARRAND et al., 2003). Outros métodos como *swabs* de tecido e culturas de escarro, secreções sinusais, mucosa nasal e lavado broncoalveolar, não são considerados métodos diagnósticos, mas podem indicar a doença em imunossuprimidos. De outro modo, embora seja de difícil execução em casos de mucormicose, a hemocultura é considerada um método diagnóstico caso demonstre

crescimento dos agentes infecciosos (CHAYAKULKEEREE; GHANNOUM; PERFECT, 2006).

Pela dificuldade no estabelecimento de um diagnóstico definitivo, a grande parte dos pacientes serão tratados para a mucormicose de maneira empírica ao haver uma suspeita significativa dessa infecção. Dado o caráter invasivo e necrosante da mucormicose, o tratamento da infecção deve associar a terapia antifúngica precoce ao desbridamento cirúrgico agressivo e precoce dos tecidos acometidos pelo fungo e, em casos severos, a remoção cirúrgica das estruturas ósseas acometidas (BROWN et al., 1992; SPELLBERG et al., 2009; TEDDER et al., 1994).

A droga de escolha para o tratamento da mucormicose é a anfotericina B em suas formulações lipídicas (principalmente a lipossomal e a de complexo lipídico) por essas serem mais seguras em administrações por longos períodos (GLEISSNER et al., 2004). A posologia recomendada da anfotericina B lipossomal varia de 3-5 mg/kg/dia, de modo que estudos demonstraram que uma dosagem maior não aumenta a eficácia do tratamento e ocasiona mais reações adversas como nefrotoxicidade e hipocalcemia severa. (CORNELLY et al., 2007; LANTERNIER et al., 2015). Não há dados que comprovem uma maior eficácia com terapia combinada de antifúngicos (KYVERNITAKIS et al., 2016). A terapia com anfotericina B deve ser iniciada precocemente. Um estudo com 70 pacientes demonstrou que um atraso no início da terapia antifúngica de mais de 6 dias após o diagnóstico da mucormicose quase dobra a taxa de mortalidade na 12ª semana após o diagnóstico (CHAMILOS; LEWIS; KONTOYIANNIS, 2008).

Após atingir a resposta clínica com a anfotericina B, é possível substituí-la por um azol de amplo espectro, como o isavuconazol (200mg de 8 em 8 horas pelos primeiros 3 dias e, após 12 a 24 após a última dose, iniciar manutenção com 200mg por dia) para realizar o *step-down* da terapia antifúngica (MARTY et al., 2016). A terapia deve ser mantida até que se atinja a resolução clínicas dos sinais e sintomas da infecção.

4 CONCLUSÃO

A mucormicose pós-COVID-19 é uma apresentação incomum de uma doença rara e potencialmente letal. Devido ao seu difícil diagnóstico, sua alta gravidade e rápida progressão, faz-se necessário que a sociedade médica, como um todo, tome conhecimento dessa patologia a fim de reconhecê-la e dispor dos tratamentos o mais precocemente possível, evitando os lastimáveis desfechos que em tão grande proporção se apresentam às vítimas da mucormicose.

5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADAM, R. D. et al. Mucormycosis: Emerging Prominence of Cutaneous Infections. **Clinical Infectious Diseases**, v. 19, n. 1, p. 67–76, 1 jul. 1994.
- AGHA, F. P. et al. Mucormycoma of the colon: early diagnosis and successful management. **AJR. American journal of roentgenology**, v. 145, n. 4, p. 739–41, out. 1985.
- ANDRESEN, D. et al. Multifocal cutaneous mucormycosis complicating polymicrobial wound infections in a tsunami survivor from Sri Lanka. **The Lancet**, v. 365, n. 9462, p. 876–878, 5 mar. 2005.
- ARNÁIZ-GARCÍA, M. E. et al. Cutaneous mucormycosis: report of five cases and review of the literature. **Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery : JPRAS**, v. 62, n. 11, p. e434-41, nov. 2009.
- BAKER, R. D. Pulmonary mucormycosis. **The American journal of pathology**, v. 32, n. 2, p. 287–313, 1956.
- BAKER, R. D. MUCORMYCOSIS—A NEW DISEASE? **Journal of the American Medical Association**, v. 163, n. 10, p. 805, 9 mar. 1957.
- BARTOLETTI, M. et al. Epidemiology of Invasive Pulmonary Aspergillosis Among Intubated Patients With COVID-19: A Prospective Study. **Clinical Infectious Diseases**, 28 jul. 2020.
- BEN-AMI, R. et al. A clinicopathological study of pulmonary mucormycosis in cancer patients: Extensive angioinvasion but limited inflammatory response. **Journal of Infection**, v. 59, n. 2, p. 134–138, ago. 2009.
- BENNETT, J. E.; DOLIN, R.; BLASER, M. J. **Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases**. Ninth ed. Philadelphia: Elsevier, 2020.
- BLAIZE, M. et al. Fatal Invasive Aspergillosis and Coronavirus Disease in an Immunocompetent Patient. **Emerging Infectious Diseases**, v. 26, n. 7, p. 1636–1637, jul. 2020.
- BOELAERT, J. R. et al. The role of desferrioxamine in dialysis-associated mucormycosis: report of three cases and review of the literature. **Clinical nephrology**, v. 29, n. 5, p. 261–6, maio 1988.
- BOELAERT, J. R. et al. Mucormycosis during deferoxamine therapy is a siderophore-mediated infection. In vitro and in vivo animal studies. **Journal of Clinical Investigation**, v. 91, n. 5, p. 1979–1986, 1 maio 1993.
- BOELAERT, J. R. et al. Deferoxamine augments growth and pathogenicity of Rhizopus, while hydroxypyridinone chelators have no effect. **Kidney International**, v. 45, n. 3, p. 667–671, mar. 1994.
- BROWN, R. B. et al. Bronchovascular mucormycosis in the diabetic: an urgent surgical problem. **The Annals of thoracic surgery**, v. 53, n. 5, p. 854–5, maio 1992.
- CHAMILOS, G.; LEWIS, R. E.; KONTOYIANNIS, D. P. Delaying Amphotericin B–Based Frontline Therapy Significantly Increases Mortality among Patients with Hematologic Malignancy Who Have Zygomycosis. **Clinical Infectious Diseases**, v. 47, n. 4, p. 503–509, 15 ago. 2008.
- CHANDLER, F. W.; KAPLAN, W.; AJELLO, L. A Colour Atlas and Textbook of the Histopathology of Mycotic Disease. **Postgraduate Medical Journal**, v. 57, n. 669, p. 471–471, 1 jul. 1981.
- CHAYAKULKEEREE, M.; GHANNOUM, M. A.; PERFECT, J. R. Zygomycosis: the re-emerging fungal infection. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, v. 25, n. 4, p. 215–229, 28 abr. 2006.
- CORNELY, O. A. et al. Liposomal Amphotericin B as Initial Therapy for Invasive Mold

- Infection: A Randomized Trial Comparing a High-Loading Dose Regimen with Standard Dosing (AmBiLoad Trial). **Clinical Infectious Diseases**, v. 44, n. 10, p. 1289–1297, 15 maio 2007.
- DIOVERTI, M. V. et al. Gastrointestinal mucormycosis in immunocompromised hosts. 2015.
- ENGLAND, A. C. et al. Two cases of rhinocerebral zygomycosis (mucormycosis) with common epidemiologic and environmental features. **The American review of respiratory disease**, v. 124, n. 4, p. 497–8, out. 1981.
- FARMAKIOTIS, D.; KONTOYIANNIS, D. P. Mucormycoses. **Infectious Disease Clinics of North America**, v. 30, n. 1, p. 143–163, mar. 2016.
- FATTERPEKAR, G. et al. Fungal diseases of the paranasal sinuses. **Seminars in Ultrasound, CT and MRI**, v. 20, n. 6, p. 391–401, dez. 1999.
- GALE, G. R.; WELCH, A. M. Studies of opportunistic fungi. I. Inhibition of *Rhizopus oryzae* by human serum. **The American journal of the medical sciences**, v. 241, n. 1, p. 604–12, maio 1961.
- GEBREMARIAM, T. et al. CotH3 mediates fungal invasion of host cells during mucormycosis. **Journal of Clinical Investigation**, v. 124, n. 1, p. 237–250, 2 jan. 2014.
- GEBREMARIAM, T. et al. Bicarbonate correction of ketoacidosis alters host-pathogen interactions and alleviates mucormycosis. **Journal of Clinical Investigation**, v. 126, n. 6, p. 2280–2294, 9 maio 2016.
- GLAZER, M. et al. The Role of BAL in the Diagnosis of Pulmonary Mucormycosis. **Chest**, v. 117, n. 1, p. 279–282, jan. 2000.
- GLEISSNER, B. et al. Improved Outcome of Zygomycosis in Patients with Hematological Diseases? **Leukemia & Lymphoma**, v. 45, n. 7, p. 1351–1360, 3 jul. 2004.
- GUPTA, N.; KUMAR, R.; PRASAD, R. Reversed halo sign. **The Indian journal of chest diseases & allied sciences**, v. 56, n. 4, p. 247–8, 2014.
- HAMMOND, S. P. et al. Molecular Methods To Improve Diagnosis and Identification of Mucormycosis: Fig. 1. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 49, n. 6, p. 2151–2153, jun. 2011.
- HOWELLS, R. C.; RAMADAN, H. H. Usefulness of Computed Tomography and Magnetic Resonance in Fulminant Invasive Fungal Rhinosinusitis. **American Journal of Rhinology**, v. 15, n. 4, p. 255–261, 9 jul. 2001.
- KOEHLER, P. et al. COVID-19 associated pulmonary aspergillosis. **Mycoses**, v. 63, n. 6, p. 528–534, 15 jun. 2020.
- KONTOYIANNIS, D. P. Decrease in the Number of Reported Cases of Zygomycosis among Patients with Diabetes Mellitus: A Hypothesis. **Clinical Infectious Diseases**, v. 44, n. 8, p. 1089–1090, 15 abr. 2007.
- KYVERNITAKIS, A. et al. Initial use of combination treatment does not impact survival of 106 patients with haematologic malignancies and mucormycosis: a propensity score analysis. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 22, n. 9, p. 811.e1–811.e8, set. 2016.
- LANTERNIER, F. et al. Prospective pilot study of high-dose (10 mg/kg/day) liposomal amphotericin B (L-AMB) for the initial treatment of mucormycosis. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 70, n. 11, p. 3116–3123, nov. 2015.
- LASS-FLÖRL, C. et al. Diagnosing filamentous fungal infections in immunocompromised patients applying computed tomography-guided percutaneous lung biopsies: a 12-year experience. **Infection**, v. 45, n. 6, p. 867–875, 27 dez. 2017.
- LEE, F. Y. W.; MOSSAD, S. B.; ADAL, K. A. Pulmonary Mucormycosis. **Archives of Internal Medicine**, v. 159, n. 12, p. 1301, 28 jun. 1999.
- LEVY, E.; BIA, M. J. Isolated renal mucormycosis: case report and review. **Journal of the American Society of Nephrology : JASN**, v. 5, n. 12, p. 2014–9, jun. 1995.
- LIONAKIS, M. S.; KONTOYIANNIS, D. P. Glucocorticoids and invasive fungal infections.

- The Lancet**, v. 362, n. 9398, p. 1828–1838, 29 nov. 2003.
- LIU, M. et al. The endothelial cell receptor GRP78 is required for mucormycosis pathogenesis in diabetic mice. **Journal of Clinical Investigation**, v. 120, n. 6, p. 1914–1924, 1 jun. 2010.
- MALLIS, A. et al. Rhinocerebral mucormycosis: an update. **European review for medical and pharmacological sciences**, v. 14, n. 11, p. 987–92, nov. 2010.
- MARTY, F. M. et al. Isavuconazole treatment for mucormycosis: a single-arm open-label trial and case-control analysis. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 16, n. 7, p. 828–837, jul. 2016.
- MCNULTY, J. S. Rhinocerebral mucormycosis: predisposing factors. **The Laryngoscope**, v. 92, n. 10 Pt 1, p. 1140–3, out. 1982.
- NEBLETT FANFAIR, R. et al. Necrotizing Cutaneous Mucormycosis after a Tornado in Joplin, Missouri, in 2011. **New England Journal of Medicine**, v. 367, n. 23, p. 2214–2225, 6 dez. 2012.
- PALTAUF, A. Mycosis mucorina. **Archiv für Pathologische Anatomie und Physiologie und für Klinische Medicin**, v. 102, n. 3, p. 543–564, dez. 1885.
- PATEL, A. et al. Multicenter Epidemiologic Study of Coronavirus Disease–Associated Mucormycosis, India. **Emerging Infectious Diseases**, v. 27, n. 9, p. 2349–2359, set. 2021.
- PETRIKKOS, G. et al. Epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis. **Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 54 Suppl 1, n. SUPPL. 1, p. S23-34, 1 fev. 2012.
- RAO, R.; SHETTY, A.; NAGESH, C. Orbital infarction syndrome secondary to rhino-orbital mucormycosis in a case of COVID-19: Clinico-radiological features. **Indian Journal of Ophthalmology**, v. 69, n. 6, p. 1627, 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. 9, n. 8, p. e77, ago. 2021.
- RAWSON, T. M. et al. Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With Coronavirus: A Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing. **Clinical Infectious Diseases**, 2 maio 2020.
- RICHARDSON, M. The ecology of the Zygomycetes and its impact on environmental exposure. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 15, n. SUPPL. 5, p. 2–9, 2009.
- RODEN, M. M. et al. Epidemiology and Outcome of Zygomycosis: A Review of 929 Reported Cases. **Clinical Infectious Diseases**, v. 41, n. 5, p. 634–653, 1 set. 2005.
- SARKAR, S. et al. COVID-19 and orbital mucormycosis. **Indian Journal of Ophthalmology**, v. 69, n. 4, p. 1002, 2021.
- SEN, M. et al. Mucor in a Viral Land: A Tale of Two Pathogens. **Indian Journal of Ophthalmology**, v. 69, n. 2, p. 244, 2021.
- SHPITZER, T. et al. Seasonal Variations in Rhino-Cerebral Mucor Infection. **Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology**, v. 114, n. 9, p. 695–698, 28 set. 2005.
- SIMS, C. R.; OSTROSKY-ZEICHNER, L. Contemporary Treatment and Outcomes of Zygomycosis in a Non-oncologic Tertiary Care Center. **Archives of Medical Research**, v. 38, n. 1, p. 90–93, jan. 2007.
- SIVAGNANAM, S. et al. Seasonal clustering of sinopulmonary mucormycosis in patients with hematologic malignancies at a large comprehensive cancer center. **Antimicrobial Resistance & Infection Control**, v. 6, n. 1, p. 123, 6 dez. 2017.
- SPELLBERG, B. et al. Recent Advances in the Management of Mucormycosis: From Bench to Bedside. **Clinical Infectious Diseases**, v. 48, n. 12, p. 1743–1751, 15 jun. 2009.
- SPELLBERG, B. Gastrointestinal mucormycosis: an evolving disease. **Gastroenterology & hepatology**, v. 8, n. 2, p. 140–2, fev. 2012.

SPRINGER, J. et al. Development and application of two independent real-time PCR assays to detect clinically relevant Mucorales species. **Journal of Medical Microbiology**, v. 65, n. 3, p. 227–234, 1 mar. 2016.

TARRAND, J. J. et al. Diagnosis of Invasive Septate Mold Infections. **American Journal of Clinical Pathology**, v. 119, n. 6, p. 854–858, 1 jun. 2003.

TEDDER, M. et al. Pulmonary mucormycosis: results of medical and surgical therapy. **The Annals of thoracic surgery**, v. 57, n. 4, p. 1044–50, abr. 1994.

THOMAS, R. et al. Significance of the Reverse Halo Sign in Immunocompromised Patients. **American Journal of Roentgenology**, v. 213, n. 3, p. 549–554, set. 2019.

TRIBBLE, D. R. et al. Environmental Factors Related to Fungal Wound Contamination after Combat Trauma in Afghanistan, 2009–2011. **Emerging Infectious Diseases**, v. 21, n. 10, p. 1759–1769, 1 out. 2015.

VAN ARKEL, A. L. E. et al. COVID-19–associated Pulmonary Aspergillosis. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 202, n. 1, p. 132–135, 1 jul. 2020.

YOHAI, R. A. et al. Survival factors in rhino-orbital-cerebral mucormycosis. **Survey of Ophthalmology**, v. 39, n. 1, p. 3–22, jul. 1994.

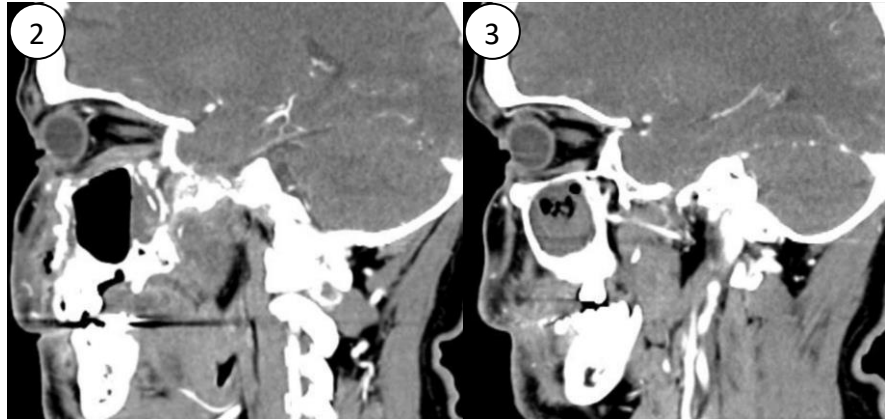
6 APÊNDICES E ANEXOS:

Imagem 1:



Imagem 2:





(número 2: hemicorpo esquerdo; número 3: hemicorpo direito)