



UNIVERSIDADE  
ESTADUAL DE LONDRINA

---

LIGIA SAYANNE MARIA DE OLIVEIRA CUNHA

**MUCORMICOSE RINOCEREBRAL EM PACIENTES  
ACOMETIDOS POR COVID-19:  
REVISÃO DE LITERATURA**

---

Londrina  
2022

LIGIA SAYANNE MARIA DE OLIVEIRA CUNHA

**MUCORMICOSE RINOCEREBRAL EM PACIENTES  
ACOMETIDOS POR COVID-19:  
REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à  
Universidade Estadual de Londrina - UEL, como  
requisito parcial para a obtenção do título de  
Bacharel em Odontologia.

Orientador: Prof. Dr<sup>a</sup>. Cecília Luiz Pereira Stabile

Londrina  
2022

LIGIA SAYANNE MARIA DE OLIVEIRA CUNHA

## **MUCORMICOSE RINOCEREBRAL EM PACIENTES**

### **ACOMETIDOS POR COVID-19:**

#### **REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Universidade Estadual de Londrina - UEL, como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Odontologia.

#### **BANCA EXAMINADORA**

---

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dra. Cecília Luiz Pereira  
Stabile  
Universidade Estadual de Londrina - UEL

---

Prof. Ricardo Alves Matheus  
Universidade Estadual de Londrina - UEL

---

Londrina, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_.

## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente agradeço à Deus e à intercessão de Maria por ter me capacitado, por me presentear com uma vocação, por ter me dado saúde, sabedoria e força na minha jornada com a odontologia.

Agradeço ao meu pai Acacio e à minha mãe Ilma, por jamais medirem esforços para conclusão de minha formação acadêmica, por me darem suporte, estarem sempre presentes, por acreditarem em mim quando às vezes nem eu mesma acreditava, por me orientarem em meus caminhos e decisões, por proverem tudo que foi necessário e indispensável para chegarmos até aqui, por todo sacrifício e esforço. Também agradeço à minha amada irmã Laise, por ser minha companheira, por me dar forças e confiar em mim e em meu sonho, por me cativar e apoiar sempre.

Agradeço à minha dupla, Luana, por ter sido minha companheira de clínica e pela amizade, onde compartilhamos momentos difíceis e gratificantes juntas durante nossa formação.

Agradeço às minhas amigas que estiveram comigo durante o curso, por terem dividido comigo os cinco anos de faculdade e horas vagas, sendo minha base e família em Londrina. Sem vocês não teria sido tão especial.

À minha orientadora Cecília Stabile, por todo suporte e orientação para a conclusão desse trabalho e de curso, por todo aprendizado que me concedeu desde as aulas práticas de anestesiologia e cirurgia, onde segurou minha mão e me guiou desde então, sendo inspiração como profissional, pessoa e “bucomãexila” que me cativa.

Agradeço também à professora Maura Higasi, por todo apoio, carinho, incentivo e atenção durante a construção da minha caminhada na Universidade. Você me inspirou e me ajudou a ser uma melhor aluna, pessoa e profissional. Obrigado por confiar em mim.

À toda equipe de professores, por terem sido meus mestres e me ensinado com suas experiências e conhecimentos.

Finalmente, agradeço a Universidade Estadual de Londrina, por ter sido meu lar e me proporcionar uma das melhores fases da minha vida que jamais esquecerei.

**“O que suas mãos tiverem que fazer, que o façam com toda a sua força, pois na sepultura, para onde vais, não há atividade, nem planejamento, não há conhecimento, nem sabedoria”**  
Eclesiastes 9:10

## RESUMO

CUNHA, Ligia Sayanne Maria de Oliveira. **Mucormicose rinocerebral em pacientes acometidos por COVID-19: Revisão de literatura**. 2022.34. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Odontologia) – Centro de Ciências da Saúde, Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2022.

A Mucormicose é uma infecção oportunista fúngica, frequentemente fulminante, causada por micro-organismos geralmente sapróbios da classe dos zigomicetos. Seus esporos podem ser inalados pelo hospedeiro humano por serem liberados no ar. Para o cirurgião-dentista a forma rinocerebral é a mais relevante, mesmo conseguindo envolver qualquer parte do corpo. A doença geralmente inicia-se com a inalação do fungo para os seios paranasais, podendo invadir o palato e causar sua necrose. A Mucormicose é observada especialmente em imunossuprimidos, diabéticos insulino-dependentes descompensados e que estão em cetoacidose. Devido à natureza grave desta infecção, um tratamento apropriado deve ser instituído em tempo hábil. Com a pandemia do novo coronavírus, SARS-CoV-2, com alta transmissibilidade e gravidade para a saúde, um dos tratamentos indicados por médicos para suprimir os sintomas causados pelo vírus é o uso de drogas imunossupressoras, os corticosteroides sistêmicos. Em pacientes afetados gravemente pela COVID-19, com quadros inflamatórios intensos, ocorre o desequilíbrio da microbiota por longo curso, sendo fator importante para a emergência de fungos invasivos, como a Mucormicose. Para obter sucesso terapêutico é importante o diagnóstico precoce e a estabilização das comorbidades, em conjunto com uma terapêutica odontológica, médica e bucomaxilofacial, podendo demandar um tratamento cirúrgico agressivo. Diante dessa alta contaminação pelo mortal coronavírus e a imussopressão de suas vítimas, o presente estudo tem como objetivo avaliar a importância do diagnóstico e correlação do fungo negro (mucormicose) em pacientes acometidos por COVID-19, além das hipóteses para sua ocorrência em diferentes países, correlacionando aspectos epidemiológicos, sociais e etiopatogenia.

**Palavras-chave:** COVID-19; Infecções Fúngicas Invasivas; Mucormicose; Cirurgia Maxilofacial.

## ABSTRACT

CUNHA, Ligia Sayanne Maria de Oliveira. **Rhinocerebral mucormycosis in patients affected by COVID-19: Literature review**. 2022.34. Completion of course work (Graduate in Dentistry) – Health Sciences Center, State University of Londrina, Londrina, 2022.

Mucormycosis is an opportunistic fungal infection, often fulminant, caused by saprobe microorganisms of the zygomycete class. Its spores can be inhaled by the human host after being released into the air. In Dentistry, the rhinocerebral form is the most relevant, even though it can affect any part of the body. The disease usually starts with the inhalation of the fungus into the paranasal sinuses, which can invade the palate and cause necrosis. Mucormycosis is observed especially in immunosuppressed, decompensated insulin-dependent diabetics and who are in ketoacidosis. Due to the serious nature of this infection, appropriate treatment must be instituted in a timely manner. With the pandemic of the new coronavirus, SARS-CoV-2, with high transmissibility and severity, one of the recommended treatments to suppress the symptoms caused by the virus is the use of immunosuppressive drugs like systemic corticosteroids. In patients severely affected by COVID-19, with intense inflammatory conditions, there is a long-term imbalance of the microbiota, which is an important factor for the emergence of invasive fungi such as Mucormycosis. For therapeutic success, early diagnosis and stabilization of comorbidities is important, along with dental, medical and oral and maxillofacial therapy, which may require aggressive surgical treatment. In view of this high contamination by the deadly coronavirus and the immunosuppression of its victims, the present study aims to evaluate the importance of the diagnosis and correlation of the black fungus (mucormycosis) in patients affected by COVID-19, in addition to the hypotheses for its occurrence in different countries correlating epidemiological, social and etiopathogenesis aspects.

**Key-words:** COVID-19; Invasive Fungal Infections; Mucormycosis; Maxillofacial Surgery.



## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

UEL	Universidade Estadual de Londrina
DM	Diabetes Mellitus
ROCM	Mucormicose rino-órbito-cerebral (Rhino-orbital-cerebral mucormycosis)
SNC	Sistema nervoso central
OMS	Organização Mundial da Saúde



## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>14</b>
<b>2</b>	<b>DESENVOLVIMENTO.....</b>	<b>17</b>
2.1	FUNGOS E A CAVIDADE ORAL.....	17
2.2	Fungo Negro e COVID-19.....	19
2.3	Diabetes e imunossupressão.....	21
2.4	Mucormicose rinocerebral associada ao COVID-19.....	22
2.5	Estadiamento proposto da ROCM.....	25
<b>3</b>	<b>DISCUSSÃO .....</b>	<b>27</b>
<b>4</b>	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>30</b>
<b>5</b>	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>31</b>

## 1 INTRODUÇÃO

As infecções fúngicas são um dos grandes desafios na prática odontológica, pois possuem um amplo espectro de espécies causadoras. Podem se apresentar como sinal de alguma doença sistêmica, de forma superficial, profunda ou provocada, pois os fungos são microorganismos que podem causar doenças em pacientes imunossuprimidos (infecção oportunista) e também em imunocompetentes (infecção primária). Dessa forma, as lesões fúngicas apresentam uma diversidade de manifestações clínicas, com diagnóstico em muitas ocorrências sendo desafiador, além da necessidade de tratamento individualizado.

A mucormicose é uma infecção oportunista fúngica, frequentemente fulminante, causada por micro-organismos geralmente sapróbios da classe dos zigomicetos, incluindo os gêneros *Rhizomucor*, *Absidia*, *Mucor* e *Rhizopus*, encontrados em todo o mundo, crescendo em diversos materiais orgânicos em decomposição em seu estado natural. Esporos podem ser inalados pelo hospedeiro humano por serem liberados no ar. Estes fungos são disseminados no solo, vegetais e estrume e podem estar vigentes na cavidade oral e nasal, garganta e fezes de pacientes, sem sinais clínicos de infecção. Área de ulceração ou um alvéolo de extração na cavidade oral pode ser uma porta de entrada na região maxilofacial para mucormicose, especialmente quando o paciente está imunocomprometido (Kalaskar et al., 2016).

Para o cirurgião-dentista a forma rinocerebral é a mais relevante, mesmo a mucormicose podendo envolver qualquer parte do corpo. A apresentação clínica da mucormicose rinocerebral inclui cefaleia, dor facial, mal-estar, exsudação de pus do olho e do nariz, febre baixa, inchaço e uma escara negra irregular (Kalaskar et al., 2016). A doença geralmente inicia-se com a inalação do fungo para os seios paranasais, podendo invadir o palato e causar sua necrose. O fungo se espalha por meio de vasos circundantes para o seio cavernoso, as órbitas e cavidade craniana e comumente acomete os seios etmoidal e maxilar, podendo causar paralisia facial e acometer o parênquima do sistema nervoso central (SNC), podendo evoluir para um coma profundo e óbito em 48-72 horas. A mucormicose também pode envolver a região retroorbital por extensão direta (Rai et al., 2018). Nem todos os fenômenos descritos estão presentes ou seguem a sequência descrita. O envolvimento orbital pode prejudicar as funções dos nervos cranianos III, IV e VI, resultando em ptose, proptose, celulite orbitária, perda de visão e dilatação pupilar. A penetração direta e o

crescimento dos fungos através das paredes dos vasos sanguíneos podem resultar em trombose e necrose tecidual extensa (Kalaskar et al., 2016). Quando o paciente sobrevive, a destruição tecidual maciça residual torna-se um desafio funcional e estético e pode ser necessária a obturação protética do defeito palatino (Neville, Damm, Allen & Bouquot, 2009).

A mucormicose é observada especialmente em diabéticos insulino-dependentes descompensados e que estão em cetoacidose. Tal fenômeno inibe a ligação do ferro à transferrina, fazendo com que os níveis séricos de ferro aumentem. O crescimento destes fungos é estimulado pelo ferro, e pacientes que estão fazendo uso de deferoxam (um agente quelante de ferro usado no tratamento de doenças como a talassemia) exibem maior risco para o desenvolvimento de mucormicose (Prabhu, Alqahtani, & Al Shehabi, 2018).

A mucormicose acomete pacientes imunossuprimidos, assim como várias outras infecções fúngicas, envolvendo com maior frequência pacientes com AIDS, receptores de transplante de medula óssea e aqueles recebendo terapia corticosteroide sistêmica. O diagnóstico da mucormicose é geralmente baseado nos achados histopatológicos, características clínicas bucais e faciais e exames de imagem por ressonância magnética. Devido à natureza grave desta infecção, um tratamento apropriado deve ser instituído em tempo hábil, muitas vezes antes da confirmação pelos resultados definitivos da cultura (Neville, Patologia Oral e Maxilofacial, 3º edição).

Com a pandemia do novo coronavírus, SARS-CoV-2, com alta transmissibilidade e gravidade para a saúde, causando muitas mortes e grande ocupação de leitos hospitalares, um dos tratamentos ainda em estudo mas indicados por médicos para suprimir os sintomas causados pelo vírus é o uso de drogas imunossupressoras, os corticosteroides sistêmicos e inibidores de IL-6. Em pacientes afetados gravemente pela COVID-19, com quadros inflamatórios intensos, ocorre o desequilíbrio da microbiota por longo curso, sendo fator importante para a emergência de fungos invasivos (Zuo et al., 2020). Uma ampla gama de coinfeções bacterianas e fúngicas pode existir e pode ser associada a comorbidade preexistente (diabetes mellitus, doença pulmonar) ou pode desenvolver-se como uma doença adquirida em hospital, como pneumonia associada à ventilação. Para obter sucesso terapêutico é importante o diagnóstico precoce e a estabilização das comorbidades,

em conjunto com uma terapêutica odontológica, médica e Bucomaxilofacial, podendo demandar um tratamento cirúrgico agressivo.

Diante dessa alta contaminação pelo mortal coronavírus e a imussopressão de suas vítimas, o presente estudo tem como objetivo avaliar a importância do diagnóstico e correlação do fungo negro (mucormicose) em pacientes acometidos por COVID-19, além das hipóteses para sua ocorrência em diferentes países correlacionando aspectos epidemiológicos, sociais e etiopatogenia.

## 2 DESENVOLVIMENTO

### **Mucormicose rinocerebral em pacientes acometidos por COVID-19: revisão de literatura.**

#### 2.1 FUNGOS E A CAVIDADE ORAL

Organismos microscópicos do grupo eucariontes, os fungos possuem núcleo celular fechado por uma membrana, sendo heterotróficos unicelulares ou pluricelulares, este último sendo formado por filamentos, as hifas, que fazem parte do micélio. Na definição taxonômica da biologia, esses seres vivos possuem um grupo próprio: o reino fungi. Não pertencem aos reinos das plantas, bactérias ou animais. Na fase reprodutiva, o micélio forma estruturas assexuadas e/ou sexuadas que originam os esporos, principais responsáveis pela propagação das espécies. Vivendo nos mais diversos ambientes aquáticos e terrestres, dos trópicos às regiões árticas e antárticas, muitos fungos são tão pequenos que só podem ser observados ao microscópio, enquanto vários outros são capazes de formar estruturas visíveis a olho nu e facilmente reconhecíveis (mofos, bolores, boletos, orelhas-de-pau, dedos-do-diabo, estrelas-da-terra, ninhos-de-passarinho, cogumelos, etc.) (Junior, 2010).

São representados hoje por mais de 100.000 espécies, embora, a cada ano, mais de 4.000 espécies novas sejam descritas. Ultrapassando 5 milhões de espécies, com muita diversidade no reino fungi, é o grupo mais diverso do planeta Terra, depois dos insetos. Embora distintos de organismos fotossintetizantes, são tratados em disciplinas de botânica, na biologia e taxonomia. Sua estrutura somática pode ser leveduriforme ou filamentosa e haplóide ou dicariótica na maior parte do seu ciclo de vida. Os filamentos são conhecidos como hifas e são rodeadas por paredes celulares de quitina. Geralmente reproduzem-se assexuada e sexuadamente, principalmente por esporos. Esta definição, como qualquer outra, está sujeita a ser incompleta, mas engloba de maneira satisfatória boa parte da diversidade desses organismos (Santos, 2015).

Assim como as bactérias, os fungos possuem um papel ecológico muito importante: a decomposição. Apesar de sua importância na ciclagem de nutrientes, essa característica afeta diretamente os interesses econômicos do homem, que acabam sofrendo com o apodrecimento de vários produtos, principalmente alimentos. As espécies que se nutrem de restos de outros seres vivos recebem o nome de

espécies sapróbias. São decompositores primários da matéria orgânica e responsável pela reciclagem de nutrientes, tendo com a decomposição a liberação de dióxido de carbono para a atmosfera e devolvendo para o solo os compostos nitrogenados e outras substâncias. Sendo assim, os fungos são fundamentais para a manutenção e equilíbrio dos ecossistemas ao atuarem como “elo” de ligação entre os componentes bióticos e abióticos do meio ambiente. Dependem de água líquida para seu crescimento, essencial para todo o processo vital, sendo a maioria dependente de oxigênio para a respiração, os aeróbios. Alguns podem ser anaeróbios facultativos, pois respiram na presença de O<sup>2</sup> e fermentam na sua ausência. O glicogênio é a principal substância de reserva dos fungos e dos animais. O glicogênio, bem como o amido, são polissacarídeos constituídos por uma cadeia de monômeros de glicose. O amido é composto por duas frações: a amilose, formada por uma cadeia linear, pouco ramificada, e a amilopectina, muito ramificada. O glicogênio assemelha-se a esta última cadeia do amido, sendo ainda mais ramificado (Santos, 2015).

O Reino Fungi, segundo métodos de biologia molecular, representa um grupo monofilético composto, tradicionalmente, por cinco principais Filos: *Chytridiomycota*, *Zygomycota*, *Glomeromycota*, *Ascomycota* e *Basidiomycota*. Estes podem ser agrupados, como já dito, pela presença de quitina na parede celular, pela nutrição absorptiva, glicogênio como substância de reserva e pela estrutura somática haplóide ou dicariótica na maior parte do seu ciclo de vida. Os *Chytridiomycota* são organismos predominantemente aquáticos, com células flageladas caracterizadas com um único flagelo liso inserido posteriormente. Os *Zygomycota* são principalmente terrestres, apresentam hifas cenocíticas, não sendo, portanto, um grupo monofilético. Os *Glomeromycota* são fungos endomicorrízicos, simbioses mutualistas com mais de 90% das plantas vasculares, que não se conhece o tipo de reprodução sexual. Os *Ascomycota* apresentam hifas regularmente septadas e estruturas de reprodução típicas, os ascos. Os *Basidiomycota* apresentam hifas regularmente septadas e estruturas de reprodução típicas, os basídios.

A microbiota oral é composta por uma grande variedade de microrganismos, entre eles várias espécies de bactérias, arqueas, fungos, vírus e protozoários, que na maioria das vezes são comensais, não causando prejuízos ao organismo do hospedeiro. Esses seres podem inclusive prevenir a colonização da cavidade oral por outros microrganismos potencialmente patogênicos (Germano et al, 2018). A microbiota oral não é homogênea em todas as regiões da boca, podendo incluir

microrganismos aeróbios obrigatórios, anaeróbios obrigatórios, anaeróbios facultativos, microaerófilos e capnófilos, distribuídos nas áreas específicas onde seu desenvolvimento é mais favorável. Sendo assim, as microbiotas supragengival, subgengival, lingual, presentes na superfície mucosa, dental e palatina diferem em relação a sua composição, apresentando os microrganismos que melhor se adaptam em cada região da boca. Além de biofilmes, a microbiota oral também inclui bactérias intracelulares que estão presentes em células dos epitélios gengival e bucal. Algumas dessas bactérias oportunistas, como a *Porphyromonas gingivalis*, são encontradas nos epitélios saudáveis e podem, em determinadas condições, causar doenças. Os protozoários não são comumente encontrados na microbiota oral. As espécies mais frequentes são comensais e incluem a *Entamoeba gingivalis* e a *Trichomonas tenax*. Ocasionalmente, protozoários flagelados gênero *Leishmania*, causadores da leishmaniose, podem atingir a mucosa oral e provocar lesões. Além de bactérias, as doenças periodontais também têm sido correlacionadas com a ação de fungos, arqueas metanogênicas, protozoários e alguns vírus.

A *Candida albicans* é a espécie de fungo mais comum na cavidade oral e tem a capacidade de produzir biofilmes sólidos, extremamente resistentes, podendo em seguida provocar infecção. Esse microrganismo não causa doença no hospedeiro saudável, mas pode provocar, em indivíduos imunossuprimidos, três apresentações distintas: eritematosa, queilite angular e pseudomembranosa. A infecção fúngica causada por *Candida albicans*, um microorganismo fúngico do tipo levedura, é denominada candidíase ou, como os ingleses preferem, candidose. A candidíase é de longe a infecção fúngica oral mais comum em humanos, podendo se apresentar de formas diversas, o que, algumas vezes, dificulta o diagnóstico. Três fatores gerais podem determinar se existe evidência clínica de infecção: Estado imunológico do hospedeiro, ambiente da mucosa oral, a cepa da *C. albicans*. Muitos pacientes apresentam apenas uma forma, embora alguns manifestem mais de um tipo clínico de candidíase oral.

## 2.2 Fungo Negro e COVID-19

Um fungo pertencente ao gênero *Mucorales*, *Mucor*, angioinvasivo, é encontrado em diversos ambientes em nosso ecossistema, como poeira, solo, excrementos de animais, que cresce em superfícies úmidas em matéria vegetal morta

e em decomposição, tem sido relacionado a infecções em seres humanos chamadas de Mucormicose. Também é denominado “fungo negro” devido à necrose do tecido afetado da pele e mucosa do paciente, causando o aspecto enegrecido.

A Mucormicose é uma infecção fúngica extremamente grave, podendo ser fatal, causada pelo grupo de fungos chamado micromycetes. Afeta principalmente pessoas com o sistema imunológico comprometido, como pacientes portadores do HIV ou AIDS, pacientes com diabetes mellitus não controlados, receptores de transplante de órgãos, pessoas em tratamento com terapias quelantes de ferro, tratamento com glicocorticoides e portadores de câncer. Após a candidíase e aspergilose, é considerado o tipo mais incomum em ordem de importância. O mofo mucormiceto pode invadir o hospedeiro suscetível através das narinas, boca ou pele queimada/lesionada, o que resulta em infecções rino-órbito-cerebrais, gastrointestinais ou de feridas cutâneas, podendo resultar também em trombo vascular e necrose tecidual (CHOUDHARY et al, 2021, p. 02).

Foram observados casos de mucormicose em pacientes que foram infectados recentemente pelo vírus SARS-CoV-n2, o novo coronavírus, que estando em recuperação da doença com o sistema imunológico enfraquecido, encontram-se então mais vulneráveis à mucormicose. No dia 21 de junho de 2021, 31.216 casos de infecção e 2.109 mortes por fungo preto foram relatados globalmente. Quase 71% dos casos globais de mucormicose foram relatados na Índia (Khan et al, 2021).

A doença fúngica Mucormicose se apresenta com diferentes manifestações clínicas, como a mucormicose rino-órbito-cerebral (Rhino-orbital-cerebral mucormycosis - ROCM), pulmonar, gastrointestinal e cutânea. A ROCM é a manifestação clínica de mais fácil diagnóstico pelos cirurgiões-dentistas, especialistas em cirurgia bucomaxilofacial e médicos e a mais comum entre os casos de mucormicoses, mas devido à demora na procura pelo atendimento médico, pode ser fatal, possuindo alto risco à mortalidade, principalmente em pacientes diabéticos não controlados e com leucemia. Os pulmões e seios da face são o segundo local mais acometidos pela infecção fúngica.

Pacientes com Covid-19, em situação grave, apresentam um sistema imunológico mais debilitado com uma contagem de linfócitos diminuídos e citocinas inflamatórias em um aumento significativo, como IL-6, IL-1 $\beta$ , IFN- $\gamma$ , MCP-1, IP-10, IL-4, IL-10 e fator de necrose tumoral (TNF) que leva à hiperinflamação dos pulmões em alguns pacientes podendo ser fatal. Em razão da gravidade dessa hiperinflamação ou

da carga viral, a medicina e seus profissionais tem recomendado como tratamento o uso de esteróides ou imunossupressores. O uso de esteróides diminui a inflamação nos pulmões, mas também reduz a imunidade do corpo e, em pacientes diabéticos ou normais, aumenta os níveis de açúcar no sangue. Pacientes com coronavírus que estão em estado crítico, por estarem imunossuprimidos, estão mais predispostos à infecção pelo Fungo Negro ou Mucormicose (Choudhary et al, 2021).

### 2.3 Diabetes e imunossupressão

O diabetes mellitus (DM) é uma das doenças endócrinas mais comuns que afetam milhões de pessoas no mundo todo. Houve um aumento de casos de DM em mais de 300 milhões nos últimos 35 anos. Sua prevalência está aumentando rapidamente. (Skyler JS et al, 2017).

A doença Diabetes Mellitus é caracterizada pela hiperglicemia, a elevação da glicose no sangue, podendo ocorrer em consequência de defeitos na secreção ou na ação da insulina, um hormônio produzido no pâncreas pelas células beta. A insulina tem como função principal possibilitar a entrada de glicose para as células do organismo de modo que ela possa ser destinada para as diversas atividades celulares. Há um acúmulo de glicose no sangue quando existe a falta de insulina ou uma falha em sua ação, o que denominamos de hiperglicemia, sendo que uma de suas consequências é o enfraquecimento do sistema imunológico, aumentando o risco de infecção em um paciente diabético (Sociedade brasileira de Endocrinologia e Metabologia). É a principal causa de disfunção renal, acidentes vasculares cerebrais, cegueira, amputação de membros inferiores e ataques cardíacos. Segundo a OMS, a Organização Mundial da Saúde, o diabetes foi causa de 1,5 milhões de mortes no mundo em 2019, tornando-se a 10<sup>a</sup> principal causa de morte entre as doenças (KHANNA et al, 2021, p. 01). Tem como sintomas comuns o aumento da sede, fome, frequente micção, visão turva, fadiga e dormência em pés e mãos. A DM se apresenta em dois grupos, Diabetes Tipo 1 e Diabetes Tipo 2.

O DM tipo 1 ocorre pela falta da produção da insulina no organismos pela razão de autoanticorpos que são direcionados contra as células beta pancreáticas e o DM tipo 2 ocorre devido à resistência que desenvolvida contra a insulina. A insulina é um hormônio anabólico produzido pelas ilhotas de Langerhans no pâncreas, age na

regulação do açúcar no sangue no corpo, aumentando a absorção de glicose por várias células. (Galicia-Garcia U et al, 2020).

A glicose absorvida pelas células é armazenada em glicogênio pelo fígado ou usada para o gasto de energia pelas células. Portanto, a deficiência ou resistência à insulina causa aumento da glicose no sangue. Níveis persistentemente altos de açúcar no sangue causam danos aos vasos sanguíneos, nervos e vários tipos de células do corpo. As complicações associadas ao DM são retinopatia diabética, neuropatia e nefropatia. O DM também prejudica a capacidade do corpo humano de combater infecções, enfraquecendo a imunidade celular. Também aumenta o prazo de recuperação de uma infecção ou lesão. (KHANNA et al, 2021).

O paciente diabético descompensado possui um desequilíbrio metabólico, onde há uma redução da resposta imune pela imunossupressão do sistema imunológico, podendo também causar uma hipercoagulabilidade e aumentando as chances de tromboembolismos. O excesso de glicose no sangue pode afetar o coração, causando hipertensão, problemas nos rins e até mesmo na visão. Quando o sistema imunológico está fraco ou falhando o organismo humano não consegue combater adequadamente as infecções, incapaz de destruir alguns microorganismos, afetando o estado do paciente no enfrentamento contra o covid-19, um vírus potente e fatal.

A mucormicose é observada especialmente em diabéticos insulino-dependentes descompensados e que estão em cetoacidose (grave complicação que ocorre devido ao DM, quando o corpo produz ácidos sanguíneos, cetonas, em excesso). A doença inibe a ligação do ferro à transferrina, fazendo com que os níveis séricos de ferro aumentem. O crescimento destes fungos é estimulado pelo ferro, e pacientes que estão fazendo uso de deferroxam (um agente quelante de ferro usado no tratamento de doenças como a talassemia) exibem maior risco para o desenvolvimento de mucormicose (Prabhu, Alqahtani, & Al Shehabi, 2018).

#### 2.4 Mucormicose rinocerebral associada ao COVID-19

A mucormicose é uma infecção fúngica angiovasiva oportunista, podendo ser letal, cuja predisposição é causada pelo uso de corticosteroides, DM não controlado, imunodeficiência secundária, terapia imunossupressora, transplantes de células-tronco hematológicas e sobrecarga de ferro. O uso de drogas intravenosas, a infecção

pelo HIV, doenças hepáticas e alcoolismo crônico são eventuais fatores de risco, sendo eles menos comuns.

A infecção é originada pela inalação de esporos do *Mucor*, também conhecido como Fungo Negro, pertencente ao gênero *Mucorales*, encontrado em vários ambientes ecológicos, como na poeira, no solo, em materiais orgânicos em fase de decomposição, podendo afetar qualquer parte do corpo, mas afetando principalmente pulmão e cérebro, causando uma intensa infecção conhecida como Mucormicose rinocerebral, fazendo-se a forma mais relevante para o cirurgião dentista, mas sendo capaz de atingir juntamente o trato gastrointestinal, invadir os vasos sanguíneos e causar infecções dermatológicas.

O fungo sobrevive em meio rico em glicose, sendo o Diabetes Mellitus um dos fatores predisponentes mais pertinentes à doença, principalmente em pacientes com níveis de glicose mal controlados, tendo alta probabilidade de se tornar um hospedeiro. A hiperglicemia proporciona ao Fungo Negro um meio de cultura adequado e um propício ambiente para reprodução fúngica do receptor de proteína (GRP 78), aumentando a reprodução do *Mucorales*, reduzindo o processo de ingestão e destruição de fagócitos no corpo, e auxiliando para o alto nível de açúcar na corrente sanguínea e a hiperglicação de proteínas de ferro.

Na medida em que os esporos do fungo são inalados, afetam a cavidade nasal e oral, causando o tipo mais frequente da Mucormicose, a ROCM. O local inicial da infecção, sendo a porta de entrada para o fungo, são os cornetos nasais, de onde, através da progressão do quadro, afetam os seios da face, o palato, a órbita e o cérebro. O mofo é angiovasivo, ocasionando isquemia e necrose tecidual na região. (Ajith Kumar AK, et al).

O fungo vai se disseminando pela corrente sanguínea, causando a diminuição do suprimento sanguíneo para os órgãos. Pode afetar os nervos cranianos, provocando sua paralisia pela disseminação por meio dos seio cavernoso da face, seios esfenoidais, seio etmoidal, adentrando lobos frontais, podendo ter nessa fase o tromboembolismo na carótida e veias jugulares, tendo a possibilidade de também afetar o nervo óptico e comprometer a visão do paciente. Suas principais vias de extensão intracraniana são os vasos oftálmicos, ossos, cartilagens, artérias carótidas e meninges. Os esporos normalmente são eliminados pelo sistema imunológico pela ação dos fagócitos, porém, em paciente imunocomprometido, eles se transformam em hifas. Os glóbulos brancos possuem menos eficácia contra as hifas, facilitando assim

a proliferação do fungo negro e não a sua fagocitose pelo sistema imune e, devido a isso, o fungo ganha força de disseminação no hospedeiro de baixa resposta imune (Maini A, et al).

Segundo Mrittika e colaboradores, foi desenvolvido um sistema de estadiamento proposto que indica se os pacientes estão no estágio mais grave ou leve, com base na localização anatômica e gravidade do mesmo.

Para o diagnóstico de ROCM associado ao COVID-19, o exame de ressonância magnética com contraste é a modalidade de escolha, permitindo delinear melhor a relação dos tecidos moles prontamente, sendo mais indicado que a tomografia computadorizada, principalmente pela região envolvida da órbita e cérebro. A mucormicose causa a necrose dos tecidos e a erosão no osso, o que não é um achado rotineiro, sendo assim, a tomografia computadorizada pode não revelar um diagnóstico precoce e certo. Também pode ser utilizada a endoscopia nasal para inspeção da cavidade nasal em sua inspeção. Podem ser feitas também a microscopia direta, a microbiópsia da mucosa nasal e, além da histopatologia do tecido biopsiado, deve-se fazer a cultura para identificação do gênero, espécie e a suscetibilidade antifúngica, e quando em resultados de cultura negativos, se faz necessário a imunohistoquímica com anticorpos monoclonais (Sen, et al).

Como tratamento medicamentoso, a anfotericina B é o antifúngico eleito para a mucormicose, sendo a terapia antifúngica oral prolongada assegurada por 3 a 6 meses (Hoenigl M, et al). O tratamento cirúrgico é indicado e pode melhorar a sobrevivência do paciente em estágios mais avançados.

A ROCM é uma doença com progressão rápida e alta taxa de mortalidade em casos com envolvimento cerebral, sendo mais fatal quando associado ao COVID-19. O tempo médio de sobrevivência é de 75 dias, sendo observada mais grave progressão da doença em pacientes afetados pelo vírus.

## 2.5 Estadiamento proposto da ROCM

<b>Estadiamento da Mucormicose Rino-Orbito-cerebral</b>	<b>Sintomas</b>	<b>Sinais</b>	<b>Avaliação primária</b>	<b>Confirmação do diagnóstico</b>
<b>Estágio 1:</b> Envolvimento da mucosa nasal 1 <sup>a</sup> : Limitado ao corneto médio 1b: Envolvimento do corneto inferior ou óstio do ducto nasolacrimal 1c: Envolvimento do septo nasal 1d: Envolvimento da mucosa nasal	Congestão nasal, mau cheiro, epistaxe	Corrimento nasal grudento ou tingido de preto, ou granular ou hemorrágico, inflamação da mucosa nasal, eritema, descoloração violácea ou azul, úlcera pálida, anestesia, isquemia, escara	Endoscopia nasal diagnóstica, ressonância magnética com contraste (preferencial) ou tomografia computadorizada	Swab nasal profundo ou swab nasal guiado por endoscopia ou biópsia de mucosa nasal par microscopia direta, cultura e diagnóstico molecular, biópsia da mucosa nasal para histopatologia rápida com colorações especiais
<b>Estágio 2:</b> <b>Envolvimento dos seios paranasais</b> 2 <sup>a</sup> : Um seio 2b: Dois seios ipsilaterais 2c: > Dois seios ipsilaterais e/ou palato/cavidade oral 2d: Seios paranasais bilaterais envolvidos ou envolvimento do zigoma ou mandíbula	Sintomas no Estágio 1 + dor facial, edema facial, dor de dente, sintomas sistêmicos (mal-estar, febre)	Sinais no Estágio 1 + edema facial unilateral ou bilateral, localizado ou difuso, edema localizado, sobre os seios, sensibilidade sinusal localizada	Endoscopia nasal diagnóstica, ressonância magnética com contraste (preferencial) ou tomografia computadorizada	Igual ao Estágio 1 + biópsia sinusal para cultura de microscopia direta e diagnóstica molecular e histopatologia rápida
<b>Estágio 3:</b> <b>Envolvimento da órbita</b> 3a: Ducto nasolacriamal, órbita medial, visão não afetada 3b: Envolvimento orbital difuso (> 1 quadrante ou >2 estruturas), visão não afetada 3c: Oclusão da artéria central da retina ou da artéria oftálmica ou trombose da veia oftálmica superior; Envolvimento da	Sintomas nos estágios 1 e 2 + dor no olho, proptose, ptose, diplopia, perda de visão, anestesia do nervo V1, infraorbitário e facial	Sinais nos estágios 1 e 2 + quimioterapia conjuntival, restrição isolada da motilidade ocular, ptose, proptose, anestesia do nervo infraorbitário, oclusão da artéria central da retina, características de oclusão da artéria oftálmica e trombose da veia oftálmica superior.	Endoscopia nasal diagnóstica, ressonância magnética com contraste (preferencial) ou tomografia computadorizada	Igual ao estágio 2 + biópsia orbital indicada e se viável (se a doença for predominantemente orbitária) para microscopia direta e cultura e diagnóstico molecular e histopatológico rápido.

fissura orbital superior, fissura orbital inferior, ápice orbitário, perda de visão		Anestesia dos nervos V1 e V2 e características do arranjo dos nervos III, IV e VI indicando envolvimento do ápice orbital/fissura orbital superior		
<b>Estágio 4: Envolvimento do SNC</b> 4 <sup>a</sup> : Envolvimento focal ou parcial do seio cavernoso e/ou envolvimento da lâmina cribiforme 4b: Envolvimento difuso do seio cavernoso e/ou trombose do seio cavernoso 4c: Envolvimento além do seio cavernoso, envolvimento da base do crânio, oclusão da artéria carótida interna, infarto cerebral 4d: Doença do SNC multifocal ou difusa	Sintomas no estágio 1 a 3 + proptose bilateral, paralisia, alteração da consciência, convulsões focais	Sinais no estágio 1-3 (algumas características se sobrepõem ao estágio 3) + anestesia do nervos V1 e V2, ptose e característica dos pares dos nervos III, IV e VI indicam envolvimento do seio cavernoso. A bilateralidade desses sinais com edema orbitário contralateral sem evidencia clínico-radiológica de seios paranasais ou envolvimento orbitário no lado contralateral indica trombose do seio cavernoso. Consciência alterada, hemiparesia e convulsões focais indicam invasão cerebral e infarto	Endoscopia diagnóstica, tomografia computadorizada com contraste, ressonância magnética (preferencial)	Igual ao estágio 3

Fonte: (Honavar SG. Code Mucor: Guidelines for the Diagnosis, Staging and Management of Rhino-Orbito-Cerebral Mucormycosis in the Setting of COVID-19. Indian Journal of Ophthalmology. 2021;69:1361-

5)

### 3. DISCUSSÃO

A mucormicose é uma doença fúngica já conhecida pela OMS, com tratamento medicamentoso e cirúrgico que salvam ou melhoram a qualidade de vida do paciente, mas com capacidade de ser mortal em estágios mais graves. O novo coronavírus causou uma pandemia global e tem alta morbidade e disseminação rápida, o que causou inúmeras mortes em nível mundial. A ROCM associada ao COVID-19 é recente, atingiu proporção epidêmica durante a segunda onda da pandemia, com múltiplos fatores de riscos importantes implicados em sua patogênese.

A COVID-19 afetou quase todos os países, sendo que Estados Unidos, Índia, Brasil, França e Alemanha foram os mais afetados em número de casos e também em número de óbitos causados pela doença. Tem-se perguntado o porquê do maior número de casos de Mucormicose rinocerebral associado ao COVID-19 na Índia e não nos Estados Unidos, Brasil ou em outros países do mundo. Alguns estudos recentes tentam explicar os possíveis fatores ou causas para tal fenômeno.

Segundo SEN Mrittika e colaboradores, durante a pandemia do novo coronavírus na Índia, a idade média dos pacientes acometidos com a ROCM associado ao COVID-19 foi de 45 a 50 anos com predileção pelo sexo masculino. O sexo masculino é mais exposto ao ar livre no país, sendo muitos trabalhadores da terra, mais susceptíveis à infecção pelos esporos do fungo. Além disso, os homens são mais susceptíveis à contaminação pelo vírus por terem menos cuidado que as mulheres com as precauções sugeridas pela OMS para não contaminação pelo SARS-COV-2.

A DM é um dos fatores prejudiciais e colaborativos para o desenvolvimento e piora da ROCM, independente da associação com o vírus. Os indianos possuem uma prevalência maior de DM, sendo o segundo país com maior número de casos de diabetes no mundo segundo o International Diabetes Federation (IDF), com quase 73 milhões de pessoas com a doença. Isso é um fator importante que influencia no maior número de casos de ROCM durante a pandemia. O vírus danifica as células das ilhotas pancreáticas produzindo uma DM ou agravando a disfunção pré-existente. O sistema imunológico do hospedeiro ao tentar combater o fungo e vírus, tem uma intensa carga de citocinas inflamatórias o que estimula indiretamente uma resistência à insulina. O uso de corticosteroides também aumenta a hiperglicemia e sua cetoacidose, o que resulta na glicosilação da transferrina diminuindo o potencial de

quelar o ferro, e a acidose exibe um efeito aditivo criando um reforço geral dos níveis de ferro no organismo do hospedeiro, causando a multiplicação do fungo pela mucosa, veias e artérias circundantes.

A OMS orientou o uso de corticosteroides como um dos tratamentos em estudo para a melhora dos sintomas causados pelo coronavírus, tendo benefícios como a redução da mortalidade a infecção do COVID-19 e a Índia, assim como muitos países do mundo, seguiu a orientação. Porém, o país fez um uso indiscriminado do medicamento, com pacientes recebendo doses maiores e por mais dias, que eram prescritos desde os casos mais leves até os casos mais graves, quando comparado ao Brasil. Esses medicamentos são conhecidos por sua ação no aumento da suscetibilidade à mucormicose, porém muitos estudos ainda tentam comprovar essa ligação, pois acredita-se que depende do controle dos valores glicêmicos. O uso irracional dos corticosteroides sistêmicos está entre uma das possíveis causas de ROCM.

O alto número de infectados pelo vírus e sua gravidade causou muitas internações hospitalares e pacientes precisando do suporte de oxigênio, intubação com cânula nasal de alto fluxo ou necessitaram de ventilação mecânica para a o restabelecimento da respiração, sendo um dos sintomas cruéis do SARVS-COV-2. Os pacientes que precisaram desse suporte de oxigênio estavam mais predispostos a infecções hospitalares, como infecções nosocomiais, principalmente os que estavam em tratamentos intensivos e estágios mais graves, também propícios à inalação de esporos do fungo negro. Também há uma discussão sobre a possível ocorrência de casos de injúria mecânica da mucosa nasal, causando hipóxia no tecido e posterior necrose.

Outro fator que pode ser considerado, comparando o maior número de casos na Índia do que no Brasil, é o sistema de saúde dos países e a qualidade de vida das pessoas, sendo as condições sanitárias, o ambiente que vivem e as condições de higiene pessoal, em geral, muito diferentes. A Índia é o segundo país com maior número de pessoas que vivem na pobreza e em situações insalubres, com características sociais, culturais e religiosas bem diferentes.

Segundo a religião do hinduísmo, na Índia, a vaca é um animal considerado sagrado, representando a fertilidade e a espiritualidade essencial para a vida e circula livremente pelas ruas, tendo também eventos religiosos às margens de rios, como o Rio Ganges. Os indianos, sendo assim, estão mais predispostos à inalação dos

esporos do fungo negro, e juntamente expostos à contaminação descontrolada do COVID-19. Também se acredita que por ser um país com grande população e menor qualidade de acesso à saúde, pode haver menos procura ou atendimento médico, menos uso de testes para o coronavírus, conseqüentemente tendo menos diagnósticos das doenças e menor número de casos contabilizados estatisticamente, ou até mesmo não contabilizados no interior do país, além do atraso na coleta de dados. O clima tropical indiano pode também predispor pacientes vulneráveis à ROCM.

Pacientes que exibem sintomas e sinais de ROCM com histórico de COVID-19, devem estar sob cuidados intensivos médicos, com investigação minuciosa das doenças, com exames recentes e periódicos pelo alto índice de suspeita, mesmo da ausência de alguma comorbidades adjacente. A etiologia da associação da doenças é recente, e segundo os estudos é multifatorial. A mucormicose rinocerebral pode ocorrer simultaneamente à COVID mas também após a sua recuperação. Foi apontado que o tempo médio para o diagnóstico da mucormicose foi de 10 dias após o início da infecção pelo vírus.

Os sinais e sintomas da ROCM são visíveis, com possibilidade de um diagnóstico precoce pela equipe de saúde, podendo afetar vários sítios anatômicos. Frequentemente necessita-se de vários profissionais, abrangendo diferentes áreas do corpo, como, por exemplo, o atendimento de um cirurgião-dentista para observação de necrose no palato do paciente, principalmente os cirurgiões bucomaxilofaciais; também como a necessidade da consulta médica, oftalmológica, neurológica, exames anatomo-patológicos etc.

É importante salientar a importância do controle glicêmico dos pacientes com COVID-19 ou que foram recuperados, pois os corticosteroides e a DM são fatores de risco constantes e independentes na associação do fungo negro e coronavírus. Mesmo os corticosteroides sendo um dos principais medicamentos recomendados para o tratamento do COVID-19, devem ser utilizados com prudência e apenas em pacientes com casos moderados a graves. Em casos em que o paciente não apresenta DM ou fez mínimo uso de corticosteroide, e casos de baixa gravidade onde não houve necessidade de internação, o risco de adquirir ROCM é baixo (Sen & Honavar, Indian Journal of ophthalmology, 2021).

## 4 CONCLUSÃO

Baseado na literatura estudada, podemos concluir que:

- I. A DM e os corticosteroides sistêmicos são fatores fundamentais na associação do COVID-19 e ROCM, afetando principalmente homens de meia-idade.
- II. A Índia possui um clima tropical, tem maior incidência de Diabetes mellitus quando comparado ao Brasil, possui menor acesso à saúde e condições sanitárias precárias, utilizaram indiscriminadamente os corticosteroides para tratamento de COVID-19, desde casos leves ao mais graves, possuindo assim, alto risco de associação entre as doenças.
- III. Os pacientes portadores de COVID-19 devem ser acompanhados por mais tempo além da recuperação, tendo atenção aos sinais e sintomas iniciais da Mucormicose, com acompanhamento médico a longo prazo, pois a ROCM pode ocorrer simultaneamente com a COVID-19 mas também após a sua reabilitação.
- IV. É importante o conhecimento da associação dessas doenças pelo cirurgião-dentista, pois os sinais clínicos orais iniciais podem auxiliar para um diagnóstico precoce. Encaminhar corretamente o paciente para o tratamento necessário pode colaborar na obtenção da cura.



## REFERÊNCIAS

Ajith Kumar AK, Gupta V. **Mucormicose cerebral rino-orbital**. StatPearls. Ilha do Tesouro (FL): Publicação StatPearls; 2021.

Altini C, Ferrari C, Rubini D, Dicuonzo F, Rubini G. (18) F-FDG PET/CT **contribution to diagnosis and treatment response of rhino-orbital-cerebral mucormycosis**. Hell J Nucl Med 2015;18:68-70

Bonner M, et al. **Detection of the amoeba Entamoeba gingivalis in periodontal pockets**. Parasite. 2014; 21(30): 1-9.

Chimenos-Küstner E, Giovannoni ML, Schemel-Suárez M. **Disbiosis como factor determinante de enfermedad oral y sistémica: importancia del microbioma**. Med Clín. 2017; 149 (7): 305-309.

Collman A. **Dezenas de milhares de sobreviventes do COVID-19 na Índia estão desenvolvendo infecções mortais por 'fungos negros' que podem levar à cegueira**. Acesso em 22 de junho de 2021. <https://www.msn.com/en-us/money/other/tens-of-thousands-of-covid-19-survivors-in-india-are-developing-deadly-black-fungus-infections-that-can-leave-blindness/ar-AAALgx0k>

Dadwal SS, Kontoyiannis DP. **Recent advances in the molecular diagnosis of mucormycosis**. Expert Rev Mol Diagn 2018;18:845-54.

Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, et al.: **Fisiopatologia do diabetes mellitus tipo 2**. Int J Mol Sci. 2020, 21:6275.10.3390/ijms21176275

Hoenigl M, Seidel D, Carvalho A, Rudramurthy SM, Arastehfar A, Gangneux JP, *et al*. **The Emergence of COVID-19 Associated Mucormycosis: Analysis of Cases From 18 Countries**. Available from: [https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract\\_id=3844587](https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3844587). [Last accessed on 2021 Jun 02].

Honavar SG. **Código Mucor: Diretrizes para o diagnóstico, Estadiamento e manejo da mucormicose rino-órbito-cerebral no cenário de COVID-19**. Indian Journal of Ophthalmology, 2021;69:1361-53. Avila M, Ojcius DM, Yilmaz Ö. **The Oral Microbiota: Living with a Permanent Guest**. DNA Cell Biol. 2009; 28(8): 405-411.

Liu Y, Wu H, Huang F, Fan Z, Xu B. **Utility of 18F-FDG PET/CT in diagnosis and management of mucormycosis.** Clin Nucl Med 2013;38:e370-1.

Louise Helena Ribeiro. **MICROORGANISMOS HABITANTES DA CAVIDADE ORAL E SUA RELAÇÃO COM PATOLOGIAS ORAIS E SISTÊMICAS: REVISÃO DE LITERATURA.** Revista de ciência da saúde Nova Esperança. Out/2018; 1-09.

Maini A, Tomar G, Khanna D, Kini Y, Mehta H, Bhagyasree V. **Mucormicose sino-orbital em paciente com COVID-19: relato de caso.** Int J Surg Case Rep 2021;82:105957.

Neville, B., Damm, D. D., Allen, C. M., & Bouquot, J. E. (2009). **Patologia Oral e Maxilofacial.** Rio de Janeiro: Elsevier

Sampaio-Maia B, et al. **The Oral Microbiome in Health and Its Implication in Oral and Systemic Diseases.** Adv Appl Microbiol. 2016; 97: 171-210.

Sanjar F, et al. **Otolaryngologic manifestations in HIV disease: clinical aspects and treatment.** Braz J Otorhinolaryngol. 2011; 77(3):391- 400.

Sen M, 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.** 2021 Indian Journal of Ophthalmology

Skiada A, Pavleas I, Drogari-Apiranthitou M. **Epidemiology and diagnosis of mucormycosis: An update.** J Fungi 2020;64:265.

Skyler JS, Bakris GL, Bonifacio E, et al.: **Diferenciação do diabetes por fisiopatologia, história natural e prognóstico.** Diabetes. 2017, 66:241-55.10.2337/db16-0806

(Sociedade brasileira de Endocrinologia e Metabologia) -  
<https://www.endocrino.org.br/o-que-e-diabetes/>

Veisi A, Bagheri A, Eshaghi M, Rikhtehgar MH, Rezaei Kanavi M, Farjad R. **Mucormicose rino-orbital durante a terapia com esteróides em pacientes com**

**COVID-19: Relato de caso.** Eur J Ophthalmol 2021;11206721211009450.doi: 10.1177/11206721211009450. Online antes da impressão.

Victória Escóssia Germano, Cindhi Mayra Rodrigues Xavier, Mariana de Moraes Silva Jales, Tereza Vitória de Góis Albuquerque, Emanuelle Louyde Ferreira de Lima, Louise Helena Ribeiro. **MICROORGANISMOS HABITANTES DA CAVIDADE ORAL E SUA RELAÇÃO COM PATOLOGIAS ORAIS E SISTÊMICAS: REVISÃO DE LITERATURA.** Revista de ciência da saúde Nova Esperança. Out/2018; 1-09.