

PREVALÊNCIA DE DIABETES *MELLITUS* ENTRE OS PACIENTES COM COVID-19 INFECTADOS COM MUCORMICOSE

PREVALENCE OF DIABETES *MELLITUS* AMONG PATIENTS WITH COVID-19 INFECTED WITH MUCORMYCOSIS

THALES ANTONIO YONEZAWA **SOARES**^{1*}, CAMILA COSTA DE **MORAIS**¹, ELISA DE OLIVEIRA **VALENTE**¹, HENRIQUE ALVES DE **OLIVEIRA**¹, LUIS OTAVIO ALVES **MENDONÇA**¹, PEDRO HENRIQUE **SILVEIRA**¹, NÚBIA SOUZA **RODRIGUES**², PALOMA JÉSSICA DE **FARIA**²

1. Acadêmico do curso de graduação do curso de Medicina da Universidade do Estado de Minas Gerais; 2. Médico da Santa Casa de Misericórdia de Piumhi – MG.

Rua Nilo Peçanha, 80, Jardim Coopala, São Sebastião do Paraíso, Minas Gerais, Brasil. CEP: 37950-000. yonezawa.thales@gmail.com

Recebido em 30/03/2022. Aceito para publicação em 16/04/2022

RESUMO

A crise sanitária e pandêmica do COVID-19 tornou necessária a utilização de tratamentos medicamentosos contra o SARS-CoV-2 que podem gerar imunodeficiências nos pacientes, que, junto a presença de comorbidades, aumenta o risco do aparecimento de infecções secundárias. Com o objetivo de identificar, em pacientes infectados com SARS-CoV-2 e com Mucormicose, o predomínio de Diabetes *Mellitus* e condições significativas que forem observadas nos resultados, foi realizada a análise dos 7 estudos selecionados, reunindo 65 pacientes com diagnóstico de COVID-19 e infecção fungal rhino-cerebral-orbital, Mucormicose. 96,9% desses pacientes receberam tratamento de corticosteroides como tratamento para infecção por SARS-CoV-2. Dos infectados, com COVID-19 e Mucormicose, 92,3% apresentaram DM como fator de risco. A realização de algum tratamento cirúrgico, desbridamento ou exenteração ocular foi efetuada em 92,3% dos casos. Dos pacientes totais, 70,7% conseguiram recuperação da infecção e 24,6% vieram a óbito. A maioria dos casos observados ocorreram na Índia (76,9%). Logo, verifica-se que grande parte das pessoas afetadas com Mucormicose fizeram significativo uso de corticosteroides para tratamento de SARS-CoV-2, e possuíam DM.

PALAVRAS-CHAVE: SARS-CoV-2, Diabetes *Mellitus*, Mucormicose, infecções oportunistas, corticosteroides.

ABSTRACT

The health and pandemic crisis of COVID-19 has made it necessary to use drug treatments against SARS-CoV-2, generating, together with the presence of comorbidities, which can increase the risk of secondary diseases. In order to identify, in patients infected with SARS-CoV-2 and with Mucormycosis, the prevalence of Diabetes *Mellitus* and significant conditions that were observed in the results, an analysis of the 7 selected was carried out, bringing together 65 diagnosed with COVID-19 and rhino-cerebral-orbital fungal infection, Mucormycosis. 96.9% of these patients received corticosteroid treatment as a treatment for SARS-CoV-2 infection. Of those infected, with COVID-19 and

Mucormycosis, had DM as a risk factor. Surgical treatment, debridement or ocular exenteration was performed in 92.3% of cases. Of the patients to be infected, 70.7% may be infectious and 24.6% may die. Most cases observed in India (76.9%). Therefore, it appears that most people with significant Mucormycosis used corticosteroids to treat SARS-CoV-2, and had DM.

KEYWORDS: SARS-CoV-2, Diabetes *Mellitus*, Mucormycosis, opportunistic infections, corticosteroids.

1. INTRODUÇÃO

A COVID-19 é uma crise de saúde pública global associada a alta mortalidade e morbidade. Apesar dos pulmões serem os órgãos mais afetados pelo SARS-CoV-2, distúrbios cardíacos, eventos tromboembólicos e desregulação imunológica, com diminuição das células T CD4+ e células T CD8+, já foram associadas à doença^{1,2}. Nesse cenário pandêmico, a busca por tratamentos que aumentem a sobrevida à COVID-19 se faz necessária e, dentre as inúmeras possibilidades até então avaliadas, apenas os glicocorticoides sistêmicos demonstraram-se capazes de melhorar o prognóstico em questão, apesar de aumentarem o risco de desenvolvimento de infecções secundárias, sendo elas fúngicas ou bacterianas³.

Além disso, vale ressaltar que pacientes que apresentam síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), além dos corticoides, recebem também antibióticos de amplo espectro, e suporte de ventilação invasiva ou não invasiva, estando, portanto, ainda mais suscetíveis ao aparecimento dessas infecções oportunistas¹.

Dentro das infecções secundárias provocadas por fungos, existem algumas que são comumente associadas ao desenvolvimento de complicações no quadro da COVID-19, como a aspergilose pulmonar invasiva, causada pelo gênero fúngico *Aspergillus*³. No entanto, médicos estão se atentando para o aparecimento da mucormicose, infecção causada por

fungos da ordem *Mucorales* da classe *Zigomicetos*, em pacientes com COVID-19. Esse tipo de infecção raramente é diagnosticado, entretanto, as imunodeficiências associadas ao tratamento contra o SARS-CoV-2 e às comorbidades consideradas fatores de risco para a COVID-19, como o Diabetes *Mellitus*, estão atreladas a essa incomum manifestação^{3,4}.

É interessante destacar que os fungos responsáveis por causar a mucormicose são amplamente encontrados na natureza, especialmente no solo e na vegetação em decomposição. Eles se desenvolvem de maneira rápida, liberando um grande número de esporos no ar. Sendo assim, infere-se que os seres humanos, através da inalação desses esporos, estão em constante exposição aos fungos em questão. Entretanto, para que eles consigam de fato desenvolver a mucormicose, uma infecção generalizada com mortalidade em torno de 68-96%, a presença de imunodeficiências nos pacientes é de suma importância^{1,5}.

Ainda chama a atenção que pacientes acometidos pela infecção que possuem diabetes e utilizam esteroides comumente entram em cetoacidose diabética e apresentam complicações que envolvem o sistema ocular e o cerebral⁶. Neste sentido, a presente revisão tem como objetivo apresentar a prevalência da Diabetes *Mellitus* em pacientes com COVID-19 que se infectaram, também, com Mucormicose, bem como os aspectos relevantes a serem considerados para os resultados obtidos.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa estruturada em seis etapas: (1) elaboração da questão de pesquisa; (2) definição das bases de dados e critérios para inclusão e exclusão dos estudos; (3) definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados; (4) avaliação dos estudos incluídos na revisão; (5) interpretação dos resultados; (6) apresentação da revisão/síntese do conhecimento⁷.

A questão de pesquisa foi estruturada por meio da estratégia *Patient, Exposure, Comparison, Outcomes – PECO*. O acrônimo P (população) abordou pacientes com COVID-19 e Mucormicose; o acrônimo E (exposição) envolveu a Diabetes *Mellitus*; o acrônimo C (comparação) refere-se aos pacientes diagnosticados com Covid-19 que não apresentam Diabetes *Mellitus*; o acrônimo O (desfecho) consiste na prevalência da Diabetes *Mellitus* entre os pacientes de Covid-19 e mucormicose associada. Desta forma, a pergunta norteadora da pesquisa configurou-se em: Qual a prevalência de Diabetes *Mellitus* entre os pacientes com COVID-19 infectados com Mucormicose?

A identificação das evidências científicas procedeu-se em junho de 2021 mediante acesso virtual às bases: a Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e o portal PubMed®;

Na PubMed®, utilizou-se as palavras-chave da pesquisa, em inglês, para se encontrar os artigos, as quais foram: “mucormycosis” e “Covid-19”. Tais

descritores foram associados com o operador booleano “AND”.

Em BVS, foi adotado o mesmo procedimento: busca a partir dos descritores “mucormycosis” e “Covid-19” com o operador booleano “AND”.

Foram incluídos no estudo: estudos observacionais e relatos de casos, em inglês e direcionados a profissionais da área da saúde, que discutissem ao menos dois casos de pacientes diagnosticados com COVID-19 e mucormicose. Os artigos excluídos foram os que não responderam à questão norteadora da pesquisa, relatos de casos com somente um paciente e os estudos duplicados entre as duas bases de dados que foram contabilizados apenas uma vez.

Identificaram-se, primeiramente, 82 estudos submetidos à primeira etapa de seleção por todos os seis autores, que, de forma independente, foram responsáveis pela leitura de títulos e resumos, julgando a qualidade metodológica dos artigos, considerando seu nível de evidência, e se esses respondiam à pergunta norteadora. Por fim, apresentou-se o processo de seleção das publicações, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão, conforme Figura 1.

O resultado ao final das buscas nesta revisão integrativa foi constituído por 07 artigos científicos, selecionados pelos critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos, que passaram por análise, pelos seis autores, de qualidade dos artigos incluídos, com base na metodologia de forma completa para avaliar a sua qualidade metodológica, considerando seu nível de evidência e chegarem em consenso da real inclusão e obtenção de dados⁸. Destes, 03 foram encontrados na base de dados BVS e 04 na base literária PubMed.

3. DESENVOLVIMENTO

Foram reunidos os casos de 65 pacientes para o desenvolvimento de nosso trabalho. Todos os selecionados foram submetidos, durante a internação ou previamente, ao teste de reação da transcriptase reversa pela reação em cadeia polimerase (RT-PCR) para confirmar a infecção por COVID-19 durante a internação e apresentaram diagnóstico positivo de infecção fungal rhino-cérebro-orbital do tipo mucormicose. 63 (96,9%) pacientes receberam tratamento de corticosteróides como forma de tratamento para COVID-19 em algum momento de sua internação, tratamento esse que foi interrompido em todos os casos quando foi diagnosticado a infecção fungal. O tratamento por corticosteróides foi realizado de forma intravenosa com Dexametasona em 18 (90%) dos casos, enquanto 2 (10%) receberam Prednisona de forma oral. Em 3 estudos não foi possível determinar o corticosteroide utilizado e, assim, foram desconsiderados dessa relação^{9,10,11}. O diagnóstico da mucormicose foi realizado por meio do crescimento de cultura em 19 (45,2%) casos enquanto teste histopatológico foi usado no diagnóstico de 39 (92,8%) casos. Em um estudo não foi possível determinar o método de diagnóstico e, assim, foi desconsiderado

dessa relação. 47 (72,3%) dos indivíduos cujos casos de infecção foram analisados eram homens, com uma idade média de 60,7 anos, enquanto 18 (27,6%) eram mulheres, com uma idade média de 62,4 anos. Para o cálculo da idade média dos pacientes foi desconsiderado um dos artigos, na medida em que não apresentava os dados necessários⁹. Quanto aos países de origem dos casos, 50 (76,9%) foram relatados na Índia, 11 (16,9%) casos no Japão, 2 (3%) na Espanha e 2 (3%) no Irã. Em relação aos fatores de risco, a diabetes foi presente em 60 (92,3%) dos 65 pacientes estudados. 2 (3%) dos pacientes estavam também sob a ação de imunossupressores devido a transplantes de rim. A totalidade dos casos, 65 pacientes, receberam anfotericina B em algum momento do tratamento da mucormicose. Os clínicos responsáveis pelos casos recorreram a algum tratamento cirúrgico, desbridamento ou exenteração ocular, em 60 (92,3%) dos casos. Infelizmente, 16 (24,6%) dos pacientes estudados vieram a óbito, 3 (4,6%) dos casos tiveram seu acompanhamento descontinuado e 46 (70,7%) dos pacientes apresentaram uma recuperação da infecção.

4. DISCUSSÃO

A COVID-19 se tornou um problema global e com ele diversas coinfeções fúngicas e bacterianas emergiram em resposta ao tratamento com esteroides associadas com morbidades pré-existentes, principalmente em pacientes diabéticos imunocomprometidos, já que estes têm maior suscetibilidade para adquirir infecções fúngicas invasivas, como a mucormicose¹².

Como observado nos resultados de nosso trabalho, a Diabetes *Mellitus* é um fator de risco extremamente associado à mucormicose, presente em 92,3% dos pacientes em estudo. Isso pode ser explicado pelas evidências que sugerem a relação entre as diabetes tipo 1 e tipo 2 e alterações na imunidade inata e na imunidade celular: a quimiotaxia, fagocitose e secreção de citocinas são prejudicadas e, além disso, observa-se em indivíduos diabéticos uma redução das células natural killer, um aumento na produção de determinados macrófagos e alterações na atuação dos linfócitos T. Nesse sentido, um atraso na resposta do IFN- γ , um estado hiper inflamatório prolongado e a diminuição da contagem de células TCD4+ e TCD8+ fazem com que a tempestade de citocinas seja exacerbada, o que descontrola o sistema imune e o torna menos capaz de lidar com infecções como a dos patógenos causadores da mucormicose. Outrossim, o excesso de glicose circulante, por si só, pode suprimir a resposta antiviral e, vale destacar, o uso de corticosteróides pode afetar a homeostase de glicose, contribuindo com a diabetes no aumento da predisposição à mucormicose¹⁵.

Nesse sentido, os corticosteróides ou corticoides, foram administrados em 96,9% dos pacientes observados. Esse achado se deve, principalmente, pela adoção dos corticosteróides como um dos principais tratamentos para pacientes que apresentem Síndrome

Respiratória Aguda Grave (SRAG). Apesar de comprovado sua eficácia ao lidar com casos de COVID-19¹⁶, tais medicamentos induzem a imunossupressão e como os pacientes infectados com Covid-19 já estão com o sistema imunológico desregulado, o número reduzido de linfócitos T CD8+ e linfócitos T CD4+ acaba por gerar uma deficiência na imunidade inata, o que permite infecções fúngicas invasivas¹². Portanto, ainda que sejam de grande importância para o tratamento, o uso indiscriminado de corticosteróides pode levar a problemas maiores, sendo de grande importância o cuidado e avaliação na prescrição do mesmo¹⁰.

A COVID-19 exerce um papel em relação à própria diabetes, haja vista que a infecção pode ocasionar lesões nas ilhotas pancreáticas pela alta expressão de receptores da enzima conversora de angiotensina-2 nesses locais que, junto a uma resistência aumentada à insulina pela tempestade de citocinas, culmina em um quadro agudo de diabetes tipo I e de cetoacidose diabética¹. Além disso, a inflamação endotelial e vasoconstrição associadas à endotelite, condição comum em diabéticos e potencializada pela COVID-19, facilitam a adesão e penetração dos microrganismos fúngicos responsáveis pela mucormicose, o que ajuda a justificar e entender a maior prevalência dessa infecção fúngica nesses pacientes¹. Outra condição que pode justificar a grande frequência dessa coinfeção é que a COVID-19 grave acarreta também alterações no metabolismo de ferro, visto que se especula que níveis elevados de ferritina levam a um excesso de ferro intracelular que, por sua vez, gera espécies reativas de oxigênio as quais danificam os tecidos. Logo, com os tecidos danificados, o ferro livre é disponibilizado na circulação, e esse quadro é identificado como um marcador e fator de risco para a mucormicose¹.

Segundo a análise dos casos e estudo da literatura, podemos destacar a importância de um diagnóstico nos estágios iniciais da infecção por mucormicose. Isso se dá devido à sua característica rápida progressão e um pequeno atraso em sua descoberta pode significar a diferença entre a sobrevivência ou morte do paciente. Outro importante fator para aumentar as chances de um desfecho positivo é a preparação da equipe médica para, assim que obtiverem resultados conclusivos da infecção, iniciarem imediatamente o tratamento medicamentoso agressivo conciliado aos procedimentos cirúrgicos necessários. Acerca do tratamento medicamentoso, observa-se a importância da rápida administração do antifúngico anfotericina B a partir do diagnóstico de infecção fúngica, visto que foi considerado o melhor tratamento para os casos relatados, sendo adotado em 100% dos casos reportados¹⁸.

Por fim, é importante destrinchar melhor a situação encontrada na Índia, um país em que a prevalência dos casos de mucormicose chega a 0,14 a cada 1000 habitantes, valor que supera em até 80 vezes a incidência global que, por sua vez, varia de 0,005 a 1,7 por milhão de habitantes. Outrossim, vale observar

que, no âmbito internacional, a Índia é um dos países que mais possuem pessoas diabéticas (77 milhões) e pré-diabéticas (36, 5 milhões), contando, ainda, com uma prevalência de 11,8% de acordo com dados disponibilizados pela Pesquisa Nacional de Diabetes e Retinopatia diabética de 2019. Infere-se, por conseguinte, que, nesse cenário, ratifica-se a relação entre a mucormicose e a Diabetes *Mellitus*, uma vez que o sangue hiperglicêmico é considerado um ambiente favorável para a proliferação da infecção que, quando estabelecida, atrapalha ainda mais a homeostasia glicêmica^{10,18}.

5. CONCLUSÃO

Evidencia-se que a infecção e o tratamento de SARS-CoV-2 provocam uma desregulação imunológica induzida, sendo que um dos principais medicamentos observados como fator desencadeante dessa imunossupressão foram os corticosteroides, uma vez que modificam a imunidade inata e adquirida dos pacientes, e propiciam a aquisição de doenças fúngicas oportunistas. Dessa maneira, devido à facilitação da imunodeficiência desencadeada por esse quadro, notou-se ampla infecção fúngica por Mucormicose em pacientes diagnosticados com COVID-19 e com comorbidades que afetam de modo direto a imunidade, sendo o principal fator de risco a presença de Diabetes *Mellitus*. O tratamento predominante observado contra essa infecção fúngica foi o tratamento cirúrgico, desbridamento ou exenteração ocular. Além disso verificou-se que, enquanto a maioria apresentou recuperação da infecção, o quadro de parte considerável dos infectados evoluiu para óbito.

Entretanto, vê-se a necessidade de que a sociedade científica produza novos estudos com grande número de casos, para elucidar e confirmar os motivos da alta prevalência de Diabetes *Mellitus* em pacientes infectados com Mucormicose e diagnosticados com SARS-CoV-2. Com essa produção de evidências, estratégias de prevenção e tratamento eficazes podem ser desenvolvidas para beneficiar toda população-alvo e reduzir o nível de mortalidade entre esses.

6. REFERÊNCIAS

- [1] John TM, Jacob CN, Kontoyiannis DP. When Uncontrolled Diabetes *Mellitus* and Severe COVID-19 Converge: The Perfect Storm for Mucormycosis. *Journal of Fungi*, 2021; 7(4):298.
- [2] Garg D, Muthu V, Sehgal IS, Ramachandran R, et al. Coronavirus Disease (Covid-19) Associated Mucormycosis (CAM): Case Report and Systematic Review of Literature. *Nature Public Health Emergency Collection*, 2021; 186(2):289-298.
- [3] Ravani AS, Agrawal GA, Leuva PA, Modi PH, et al. Rise of the phoenix: Mucormycosis in COVID-19 times. *Indian Journal of Ophthalmology*, 2021;69(6):1563-1568.
- [4] Bayram N, Ozsaygılı C, Sav H, Tekin Y, et al. Susceptibility of severe COVID-19 patients to rhino-orbital mucormycosis fungal infection in different clinical manifestations. *Nature Public Health Emergency Collection*, 2021;65(4):515-525.
- [5] Revannavar SMSSP, Samaga LKVV. COVID-19 triggering mucormycosis in a susceptible patient: a new phenomenon in the developing world?. *BMJ Case Reports*, 2021; 14(4):e241663.
- [6] Nehara HR, Puri I, Singhal V, Ih S, et al. Rhinocerebral mucormycosis in COVID-19 patient with diabetes a deadly trio: Case series from the north-western part of India. *Elsevier Public Health Emergency Collection*, 2021;39(3):380-383.
- [7] Whittemore R, Knafl K. The integrative review: updated methodology. *Journal of Advanced Nursing*, 2005;52(5):546-553.
- [8] Souza MT, Silva MD, Carvalho R. Revisão integrativa: o que é e como fazer, Einstein, São Paulo. 2010;8(1):102-106
- [9] Sharma S, Grover M, Bhargava S, Samdani S, et al. Post coronavirus disease mucormycosis: a deadly addition to the pandemic spectrum. *Cambridge University Press Public Health Emergency Collection*. 2021;135(5):442-447.
- [10] Moorthy A, Gaikwad R, Krishna S, Hegde R, 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. *Journal of Maxillofacial and Oral Surgery*, 2021;20(3):418-425.
- [11] Sen M, Lahane S, Lahane TP, Parekh R, et al. Mucor in a Viral Land: A Tale of Two Pathogens. *Indian Journal of Ophthalmology*, 2021. 69(2):244-252.
- [12] Veisi A, Bagheri A, Eshaghi M, Rikhtehgar MH, et al. Rhino-orbital mucormycosis during steroid therapy in COVID-19 patients: A case report. *European Journal of Ophthalmology*, 2021. 112067212110094.
- [13] Arana C, Ramires REC, Xipell M, Casals J, et al. Mucormycosis associated with covid19 in two transplant patients. *Transplants infectious disease*, 2021. 23(4):e13652.
- [14] Revannavar SMSSP, Samaga LKVV. COVID-19 triggering mucormycosis in a susceptible patient: a new phenomenon in the developing world?. *BMJ Case Reports*, 2021. 14(4):e241663.
- [15] Sterne J. A. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19 A Meta-analysis. *Jama*, 2020; 324(13):1330-1341.
- [16] Honavar S. Guidelines for the Diagnosis, Staging and Management of Rhino-Orbital-Cerebral Mucormycosis in the Setting of COVID-19. *Indian Journal of Ophthalmology*, 2021;69(6):1361-1365.
- [17] Chander J, Kaur M, Singla N, Punia RPS, et al. Mucormycosis: Battle with the Deadly Enemy over a Five-Year Period in India. *Journal of Fungi*, 2018. 4(2):46.
- [18] Maini, A.; Tomar, G.; Khanna, D.; Kini, Y.; et al. Sino-orbital mucormycosis in a COVID-19 patient: A case report. *International Journal of Surgery Case Reports*, 2021; 82:105957.