

Ampliação de uso da anfotericina B lipossomal para pessoas diagnosticadas com mucormicose rino-órbito-cerebral

2022 Ministério da Saúde

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-3466

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Análise crítica

NÚCLEO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU, UNIVERSIDADE ESTADUAL JÚLIO DE MESQUITA FILHO – NATSHCFMB - UNESP

Ricardo de Souza Cavalcante

Juliana Machado Rugolo

Marília Mastrocolla de Almeida Cardoso

Silke Anna Theresa Weber

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

Laís Lessa Neiva Pantuzza – CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Revisão

Daniel da Silva Pereira Curado – CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Coordenação

Priscila Gebrim Louly - CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Supervisão

Vania Cristina Canuto Santos - DGITIS/SCTIE/MS

Clementina Corah Lucas Prado - DGITIS/SCTIE/MS

MARCO LEGAL

A Lei nº 8.080/1990, em seu art. 19-Q, estabelece que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas, publicadas na literatura, sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. É imprescindível que a tecnologia em saúde possua registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem. Ou seja, a partir do momento em que o demandante protocola um pedido de análise para a Conitec, até a decisão final, o prazo máximo é de 270 (duzentos e setenta) dias.

A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva, definidas pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que regulamenta, também, suas competências, seu funcionamento e seu processo administrativo. A gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão do relatório de recomendação sobre as tecnologias analisadas são de responsabilidade da Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS).

O Plenário é composto por 13 (treze) membros: representantes de cada uma das 07 (sete) Secretarias do Ministério da Saúde – sendo o presidente do Plenário, o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e 01 (um) representante das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa; Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS; Conselho Nacional de Saúde – CNS; Conselho Nacional de Secretários de Saúde – Conass; Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – Conasems; e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas no relatório final da Conitec, que é encaminhado ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

O Decreto nº 7.646/2011 estipulou o prazo de 180 (cento e oitenta) dias para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas ao SUS e a efetivação de sua oferta à população brasileira.

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto

orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população¹.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados abaixo, que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

Tipo de Estudo	Descrição
Revisão Sistemática com ou sem meta-análise	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Parecer Técnico-científico	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Avaliação econômica completa (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício)	Estudo que avalia a eficiência da tecnologia em saúde, por meio de análise comparativa que pondera os custos dos recursos aplicados e os desfechos em termos de saúde
Análise de Impacto Orçamentário	Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde
Monitoramento do Horizonte Tecnológico	a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica. b) Informes: Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica. c) Seções de MHT nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec.

As tecnologias a serem avaliadas devem ser relevantes para o cidadão e para o sistema de saúde. Destaca-se que não compete ao DGITIS a realização de estudos epidemiológicos primários, que objetivam avaliar a incidência e prevalência de determinada condição clínica; avaliação de desempenho de tecnologias; e estudos que visam a regulação sanitária ou precificação das tecnologias.

¹ BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2010

QUADROS

Quadro 1 Ficha com a descrição técnica da tecnologia.....	14
Quadro 2 Comparativo entre o preço de fábrica (PF) e o preço máximo de venda ao governo (PMVG) disponibilizados pela câmara de regulação do mercado de medicamentos (CMED) e o preço praticado em compras públicas federais, de acordo com a base de dados SIASG.	16
Quadro 3 Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante..	17
Quadro 4 Avaliação da qualidade da evidência a partir da ferramenta GRADE.	21

TABELAS

Tabela 1 Desfechos clínicos de 165 pacientes com mucormicose na forma rino-órbito-cerebral conforme a formulação de anfotericina B utilizada para tratamento de ataque da doença.	18
Tabela 2 Análise multivariada dos fatores prognósticos na mucormicose rino-órbito-cerebral.....	19
Tabela 3 Custo-efetividade e razão incremental (RCEI) no tratamento de indução da mucormicose rino-órbito-cerebral.	22
Tabela 4 Análise de impacto orçamentário da ampliação de uso da anfotericina B lipossomal para tratamento de indução da mucormicose rino-órbito-cerebral no Sistema Único de Saúde.	23
Tabela 5 Contribuições técnico-científicas da Consulta pública nº 28, de acordo com a origem.....	28
Tabela 6 Características demográficas dos participantes da Consulta pública nº 28, no formulário técnico-científico.....	28
Tabela 7 Contribuições de experiência ou opinião da Consulta pública nº 28, de acordo com a origem.....	30
Tabela 8 Características demográficas dos participantes da Consulta pública nº 28, no formulário de experiência ou opinião.	30

SUMÁRIO

1	APRESENTAÇÃO	7
2	CONFLITOS DE INTERESSE	7
3	RESUMO EXECUTIVO.....	8
4	INTRODUÇÃO.....	11
	4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença	11
	4.2 Tratamento recomendado.....	12
5	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	14
	5.1 Preço proposto para a tecnologia	16
6	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS.....	16
	6.1 Efeitos desejáveis da tecnologia	17
	6.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia	19
	6.3 Qualidade geral das evidências (GRADE).....	19
	6.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis	22
7	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS.....	22
	7.1 Avaliação econômica.....	22
	7.2 Impacto orçamentário.....	23
8	ACEITABILIDADE.....	23
9	IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE.....	24
10	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	24
11	RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS.....	25
12	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	25
13	PERSPECTIVA DO PACIENTE	26
14	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	27
15	CONSULTA PÚBLICA.....	27
	15.1 Contribuições técnico-científicas	28
	15.2 Contribuições sobre experiência ou opinião.....	29
	15.3 Avaliação global das contribuições.....	31
16	RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC.....	31
17	DECISÃO	32
18	REFERÊNCIAS	33
	ANEXO 1 - SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS.....	34
	ANEXO 2 - AVALIAÇÃO ECONÔMICA	111
	ANEXO 3 – Análise de Impacto Orçamentário	121

1 APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à avaliação da ampliação de uso da anfotericina B lipossomal para pessoas diagnosticadas com mucormicose na forma rino-órbito-cerebral, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), demandada pela Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (SVS/MS). Os estudos que compõem este relatório foram elaborados pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HCFMB), em colaboração com a Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar a eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário da anfotericina B lipossomal, para a indicação solicitada, na perspectiva do SUS.

2 CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

3 RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Anfotericina B lipossomal

Indicação: Pessoas diagnosticadas com mucormicose na forma rino-órbito-cerebral

Demandante: Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (SVS/MS)

Introdução: A mucormicose é uma infecção fúngica que, em geral, causa doença grave em indivíduos imunossuprimidos, especialmente aqueles com significativas desordens metabólicas tal como o diabetes descontrolado. Sua incidência tem sido crescente pelo aumento da população suscetível, tal como diabéticos, portadores de neoplasias submetidos a quimioterapia, transplantados de medula óssea e de órgãos sólidos e terapia com corticosteróides. Nos dois últimos anos, a mucormicose teve marcada relação com a Covid-19, em vista do grande número de diabéticos que desenvolveram a forma grave da infecção pelo SARS-Cov-2 e necessitaram de uso de corticoterapia para melhor manejo clínico. Assim, durante a pandemia da Covid-19, observou-se elevação da incidência da mucormicose. Apresenta elevada mortalidade, que varia entre 40% e 80% a depender do local de comprometimento e das condições clínicas do paciente. O tratamento de escolha para a mucormicose é a anfotericina B, que pode ser usada tanto na terapia de indução como na de consolidação. Existe também a possibilidade do descalonamento na fase de consolidação para posaconazol ou isavuconazol. As recomendações internacionais trazem o uso das formulações lipídicas como fármacos de primeira linha, especialmente a anfotericina B lipossomal, pela maior evidência do uso deste antifúngico nesta fase, em especial nos pacientes com a forma rino-órbito-cerebral, pelo seu efeito em sistema nervoso central.

Pergunta: O uso da anfotericina B lipossomal é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes diagnosticadas com mucormicose rino-órbito-cerebral, quando comparado à anfotericina B complexo lipídico ou à anfotericina B convencional?

Evidências clínicas: Foi realizada uma busca nas plataformas de busca Medline (PUBMED), EMBASE e Cochrane Library, não sendo identificadas revisões sistemáticas (RS), ensaios clínicos randomizados (ECR) ou estudos observacionais que comparassem tratamentos. Desta forma, optou-se por realizar uma RS de relatos de casos e relatos de série de casos. A partir da busca das evidências disponíveis na literatura, 106 estudos foram selecionados, sendo 92 relatos de caso e 14 séries de casos. Do total de estudos incluídos foram considerados para extração de dados um total de 165 casos. O resultado da avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos mostrou que todos preencheram mais de 80% dos critérios considerados necessários para a apresentação adequada dos desenhos de estudo e para 100% foi aplicada “yes” para as questões consideradas essenciais para a inclusão na revisão. Com relação aos estudos de relatos de caso e relato de séries de casos, a confiança na evidência analisada foi classificada como o ponto mais baixo de evidência, de acordo com a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE). Foi considerado como desfecho primário desejável o sucesso terapêutico do tratamento da mucormicose, utilizando-se monoterapia com anfotericina B lipossomal (intervenção) ou anfotericina B complexo lipídico ou anfotericina B desoxicolato (comparadores). Pacientes tratados com anfotericina B lipossomal tiveram maior taxa de sucesso terapêutico comparados àqueles tratados com anfotericina B desoxicolato (51,3% vs 31,5%; $p=0,01$). Como os grupos de pacientes que receberam cada uma dessas formulações de anfotericina B não foram homogêneos, foi realizada uma análise dos fatores associados ao sucesso terapêutico em etapas de análise uni e multivariadas. Ajustados para estas diferenças, a análise multivariada identificou que idade [OR=1,02 (1,01 - 1,04); $p=0,03$] e presença de lesão em órbita [OR=2,51 (1,11 - 5,66); $p=0,03$] foram fatores independentes para falha terapêutica, enquanto que o uso de monoterapia da anfotericina B lipossomal na terapia de indução [OR=0,42 (0,19 - 0,91); $p=0,03$] e realização de cirurgia para desbridamento das lesões [OR=0,18 (0,05 - 0,63); $p=0,007$] foram fatores independentes para se obter o sucesso terapêutico.

Avaliação econômica: Considerou-se a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS) e um horizonte temporal de um ano. Portanto, não se aplicou taxa de desconto. Como comparador da anfotericina B lipossomal, utilizou-se a anfotericina B complexo lipídico, fármaco já distribuído pelo Ministério da Saúde a pacientes com mucormicose. O desfecho considerado também foi o sucesso terapêutico do tratamento da mucormicose. O tratamento com monoterapia de anfotericina B lipossomal na dose de 5 mg/kg/dia mostrou um custo incremental de R\$ 228.923,40 (70.604,29 - 450.744,22), enquanto que na dose de 10 mg/kg/dia o valor foi de R\$ 453.794,48 (138.797,81 - 902.013,30). A razão de custo-efetividade incremental foi de R\$ 1.156.178,78/sucesso terapêutico (401.160,74 - 2.177.508,31) para tratamento na dose de 5 mg/kg/dia e de R\$ 2.291.891,31/sucesso terapêutico (788.623,92 - 4.357.552,17) para a dose de 10 mg/kg/dia (Anexo 2).

Análise de impacto orçamentário: Estimou-se um impacto orçamentário incremental de R\$ 11.446.170,00 para o cenário da dose de 5 mg/kg/dia e de R\$ 22.689.724,00 para o cenário da dose de 10 mg/kg/dia para o ano de 2022. O impacto incremental acumulado dos próximos cinco anos seria de R\$ 71.195.174,40 para o cenário da dose de 5 mg/kg/dia e de R\$ 141.130.093,28 para o cenário da dose de 10 mg/kg/dia (Anexo 3).

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: No horizonte considerado, não foram detectadas tecnologias para compor o esquema terapêutico da mucormicose rino-órbito-cerebral.

Recomendações internacionais: Não foram encontradas recomendações de outras agências internacionais de ATS sobre o uso da anfotericina B lipossomal para tratamento da mucormicose rino-órbito-cerebral.

Considerações finais: As recomendações internacionais baseiam-se em série de casos e algumas revisões sistemáticas de série de casos para considerar a anfotericina B lipossomal como droga de primeira linha de tratamento. As evidências presentes apontam este medicamento como primeira linha no tratamento da forma rino-órbito-cerebral da mucormicose, especialmente em pacientes com comprometimento do sistema nervoso central, condição prevalente nesta forma clínica, devido a sua difusão em tecido nervoso e pela possibilidade de uso de doses elevadas para se alcançar penetração tecidual adequada. Atualmente, o programa de micoses sistêmicas do Ministério da Saúde oferece a anfotericina B complexo lipídico, outra formulação da anfotericina B, cuja evidência para tratamento desta forma clínica é muito escassa. Os resultados da revisão sistemática de casos e série de casos realizada, comparando a anfotericina B lipossomal com a anfotericina B desoxicolato, apontaram a superioridade de eficácia da lipossomal sobre a desoxicolato (51,3 vs 31,5%; $p=0,01$) e corroborados na análise multivariada que identificou o uso da lipossomal como preditor independente de melhor prognóstico [OR=0,42 (0,19 - 0,91); $p=0,03$]. Estes dados fortalecem sobremaneira as recomendações que já têm sido preconizadas por guidelines internacionais e endossadas pelo Ministério da Saúde.

Perspectiva do paciente: A chamada pública de número 59/202 para participar da Perspectiva do Paciente sobre o tema da anfotericina B lipossomal para tratamento de pessoas com diagnóstico de mucormicose na sua forma rino-órbito-cerebral foi aberta de 10/11/2021 a 17/11/2022 e não houve inscritos.

Recomendação preliminar da Conitec: O Plenário da Conitec, em sua 107ª Reunião Ordinária, no dia 06 de abril de 2022, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar favorável à ampliação de uso da anfotericina B lipossomal para pessoas diagnosticadas com mucormicose na forma rino-órbito-cerebral, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Os membros da Conitec consideraram que o uso da anfotericina B lipossomal apresentou efetividade e segurança superiores ao comparador, potencialmente diminuindo o risco de mortalidade dos pacientes.

Consulta pública: Foram recebidas 12 contribuições, sendo oito técnico-científicas e quatro sobre experiência ou opinião. Todas as contribuições recebidas foram favoráveis à recomendação inicial da Conitec. Incluindo a Sociedade Brasileira de Infectologia, as pessoas reforçaram a utilização da anfotericina B lipossomal para o tratamento da mucormicose. Assim, os membros do Plenário concordaram em manter a recomendação deliberada na apreciação preliminar do tema.

Recomendação final da Conitec: O Plenário da Conitec, em sua 109ª Reunião Ordinária, no dia 09 de junho de 2022, deliberou por unanimidade recomendar a ampliação de uso da anfotericina B lipossomal para pessoas diagnosticadas



com mucormicose na forma rino-órbito-cerebral, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Por fim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 743/2022.

Decisão: Ampliar o uso da anfotericina B lipossomal para pessoas diagnosticadas com mucormicose na forma rino-órbito-cerebral, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS conforme a Portaria nº 67, publicada no Diário Oficial da União nº 132, seção 1, página 135, em 14 de julho de 2022.

4 INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A mucormicose é uma infecção fúngica que, em geral, causa doença grave em indivíduos imunossuprimidos, especialmente aqueles com significativas desordens metabólicas tal como o diabetes descontrolado. Eventualmente, pode causar infecção em imunocompetentes pela inoculação do fungo em pele, subcutâneo ou mucosas.

É causada por fungos filamentosos pertencentes a ordem Mucorales, que tem como principais gêneros *Rhizopus spp.*, *Rhizomucor spp.*, *Mucor spp.*, *Lichtheimia spp.*, *Apophysomyces spp.*, *Cunninghamella spp.* e *Saksenaea spp* [1]. São fungos de distribuição universal, encontrados em materiais orgânicos em decomposição como frutas e vegetais, excretas de animais, em produtos ricos em carboidratos como os pães e também no solo [2]. Apresentam significativo termo tolerância e rápida replicação, com elevada produção de hifas e esporangiósporos, que permitem o grande contato destes agentes com os seres humanos. Sua principal via de aquisição é a inalação destes esporos, especialmente nos indivíduos portadores de condições imunossupressoras. Mais raramente, a infecção pode ser adquirida pela inoculação dos esporos na pele, subcutâneo ou mucosas por trauma, procedimentos médicos ou queimaduras.

Rara no passado, a mucormicose tem ganhado destaque mundial pelo aumento da população suscetível. O diabetes, condição de elevada prevalência na atualidade, destaca-se como o principal fator de risco para o desenvolvimento desta micose. Portadores de neoplasias submetidos a quimioterapia, transplantados de medula óssea e de órgãos sólidos também compõem as condições clínicas mais relacionadas à ocorrência desta infecção [1, 3–5]. Algumas condições como a terapia com corticosteróides e a sobrecarga de ferro também foram reconhecidas como importantes fatores associados à ocorrência desta doença.

Foi observado grande variação de ocorrência da mucormicose conforme a localização geográfica. Estudos populacionais apontam que na Europa e Estados Unidos sua incidência seja em torno de 0,01 a 0,2 por 100.000 habitantes [6–8], enquanto que na Índia chega a 14 casos por 100.000 habitantes, 70 vezes mais [9]. Ainda se busca entender o motivo que leva a esta grande diferença, talvez maior prevalência de diabetes não diagnosticado e, conseqüentemente, não controlado, ou maior dispersão ambiental de fungos Mucorales. No Brasil, não há dados publicados acerca da incidência desta doença, sendo que as estimativas de casos anuais são feitas mediante os relatos informais dos centros de referência.

Nos dois últimos anos, a mucormicose teve marcada relação com a Covid-19, em vista do grande número de diabéticos que desenvolveram a forma grave da infecção pelo SARS-Cov-2 e necessitaram de uso de corticoterapia para melhor manejo clínico. Assim, durante a pandemia da Covid-19, observou-se elevação da incidência da mucormicose. Na Índia houve aumento da doença em 2,1 vezes no ano de 2020 e 2021 [10].

A mucormicose pode apresentar-se em formas clínicas distintas, a depender das condições de cada paciente. A forma rino-órbito cerebral parece ser a mais prevalente, representando 34% dos pacientes, seguido da cutânea (22%),



pulmonar (20%) e gastrointestinal (8%) [11]. De modo geral, observa-se mais a forma rino-órbito-cerebral em pacientes com importantes alterações metabólicas, como o diabetes descompensado, enquanto que a forma pulmonar é destaque entre os pacientes neutropênicos.

Embora seja doença de baixa prevalência na população, a mucormicose ganha destaque por sua elevada mortalidade, que varia entre 40% e 80% a depender do local de comprometimento e das condições clínicas do paciente [1]. Indivíduos com neoplasias hematológicas e transplantados de medula óssea, com comprometimento do sistema nervoso central pela mucormicose ou com doença disseminada são conhecidos pelo pior prognóstico. Um importante desafio que envolve a forma rino-órbito-cerebral, cenário clínico desta avaliação, é a possibilidade de rápida evolução das lesões que se iniciam em seios da face, como uma sinusite, para órbita, olhos e sistema nervoso central. Tal condição torna elevada a mortalidade desta forma clínica o que demanda medidas agressivas e eficazes para melhorar o prognóstico do paciente.

4.2 Tratamento recomendado

É consensual que o tratamento da mucormicose envolve três pilares centrais [12, 13]:

- Cirurgia extensa para desbridamento das lesões, com margem de segurança, sempre que possível;
- Controle da doença de base (compensação do diabetes, redução imunossupressão, se possível)
- Tratamento antifúngico imediato na suspeita: a primeira linha de tratamento consiste em altas doses de formulação lipídica de anfotericina B.

O tratamento antifúngico na mucormicose apresenta duas etapas, uma inicial denominada de terapia de indução, em que a anfotericina B é considerada droga de escolha. Tem duração recomendada mínima de quatro semanas. A segunda é a terapia de consolidação, quando se já alcançou o controle clínico da doença. Sua duração é variável, mas recomenda-se, em média, seis semanas. Esta fase de consolidação pode ser feita com a própria anfotericina B, mas existe a possibilidade de descalonamento para azólicos, tais como posaconazol e isavuconazol, tanto injetáveis como orais, que apresentam ação eficaz contra fungos da ordem Mucorales. A vantagem deste descalonamento, principalmente para as formulações orais, é a maior segurança e menor custo quando comparados a anfotericina B, pois o paciente pode ser desospitalizado. Entretanto, no presente momento, o programa de Micoses Sistêmicas do Ministério da Saúde não dispõe destes azólicos para fornecimento aos pacientes.

Durante décadas, a anfotericina B desoxicolato foi usada na terapia de indução, na dose de 1,0 a 1,5 mg/Kg/dia [1, 12]. Mas houve sempre uma limitação perante esta formulação de anfotericina B, pois doses elevadas, necessárias para um tratamento mais eficaz, causam efeitos colaterais impeditivos de seu uso, principalmente nefrotoxicidade. Com o desenvolvimento das formulações lipídicas, tanto lipossomal quanto a complexo lipídico, foi possível melhorar o

tratamento da mucormicose, pois permitiu que doses entre 5,0 e 10,0 mg/kg/dia pudessem ser utilizadas. Desta forma, estas formulações são consideradas hoje como fármacos de primeira linha na terapia da mucormicose [12, 13]. Esta recomendação é endossada pela NOTA TÉCNICA GVIMS/GGTES/ANVISA Nº 04/2021 - Orientações para vigilância, identificação, prevenção e controle de infecções fúngicas invasivas em serviços de saúde no contexto da pandemia da COVID-19 – 14.06.2021 [13].

Mas neste contexto, existe uma discussão sobre qual formulação lipídica deve ser indicada, em especial nos pacientes com comprometimento do sistema nervoso central. Este comprometimento é relativamente comum nos pacientes com a forma rino-órbito-cerebral. Um estudo experimental conduzido na Universidade da Califórnia no ano de 2008, identificou que os camundongos tratados com qualquer dose de anfotericina B lipossomal tiveram maior redução da carga fúngica em sistema nervoso central quando comparados a elevada dose de anfotericina B complexo lipídico [14]. Este achado levantou a discussão sobre a indicação da formulação lipossomal como primeira linha de tratamento da mucormicose quando há lesão de sistema nervoso central. Pela baixa incidência da doença e, geralmente, muito grave, existe dificuldade na realização de ensaios clínicos robustos para se avaliar esta questão. Um ensaio clínico não comparativo, verificou que a dose de 10 mg/kg/dia de anfotericina B lipossomal é tolerável e oferece eficácia razoável em quatro semanas, indicando a necessidade de doses elevadas na terapia de indução [15]. Estudos com complexo lipídico no tratamento da mucormicose são escassos e, em geral, apenas experimentais, o que também dificulta saber sua eficácia no tratamento clínico desta doença. Apenas quatro casos de mucormicose rino-órbito-cerebral tratados com monoterapia com anfotericina B complexo lipídico na terapia de indução, que apresentem dados clínicos possíveis de avaliação de eficácia, são descritos na literatura. Tais achados são o que sustentam a indicação das atuais recomendações do uso de doses elevadas de anfotericina B lipossomal, em especial nos pacientes com comprometimento do sistema nervoso central. Para aqueles que forem usar a anfotericina B durante todo o tratamento, recomenda-se a formulação lipossomal também na fase de consolidação, especialmente nos casos da forma rino-órbito-cerebral, para garantir o sucesso terapêutico.

Na forma rino-órbito-cerebral da mucormicose o envolvimento do sistema nervoso central é comum e muitas vezes difícil de ser identificado de forma precoce. Por isso, considera-se que esta forma clínica deva ser tratada com a formulação de anfotericina B lipossomal em altas doses, como medida para melhorar a sobrevida destes pacientes. Atualmente, a formulação complexo lipídico é liberada para uso pelo Ministério da Saúde para tratamento da mucormicose no Brasil. Esta análise visa avaliar a viabilidade de ampliar o uso da anfotericina B lipossomal, já distribuída pelo Ministério da Saúde para tratamento da leishmaniose visceral, para a forma rino-órbito-cerebral da mucormicose.

5 FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

A anfotericina B é um antibiótico antifúngico, macrocíclico e poliênico produzido por *Streptomyces nodosus*. Os lipossomas são vesículas esféricas fechadas formadas por diversas substâncias anfífilas, como os fosfolípidios. Os fosfolípidios se organizam em uma membrana de dupla camada quando expostos a soluções aquosas. Os grupamentos lipofílicos da molécula de anfotericina B fazem com que ela se concentre na bicamada lipídica dos lipossomas. A anfotericina B é fungistática ou fungicida dependendo de sua concentração nos fluidos corporais e da suscetibilidade do fungo. Acredita-se que a ação do medicamento ocorra através da sua ligação com esteróis na membrana celular fúngica, alterando a parede celular e permitindo a passagem de vários tipos de moléculas pequenas. As membranas celulares de mamíferos também contêm esteróis e foi sugerido que a anfotericina B pode danificar membranas de células humanas através do mesmo mecanismo pelo qual danifica células fúngicas [16].

Quadro 1 Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Anfotericina B lipossomal
Nome comercial	AmBisome®
Apresentação	Pó para solução para infusão (50 mg/frasco de 20 mL)
Detentor do registro	UNITED MEDICAL LTDA.
Fabricante	Gilead Sciences, Inc. San Dimas, CA, EUA.
Indicação aprovada na Anvisa	Indicado no tratamento de infecções micóticas profundas graves e/ou micose sistêmica endêmica e/ou oportunista causadas por organismos suscetíveis a este agente anti-infeccioso, tais como criptococose, blastomicose norte-americana, candidíase disseminada, coccidioidomicose, aspergilose, histoplasmose, mucormicose, e no tratamento de alguns casos de leishmaniose mucocutânea americana. Indicado para o tratamento de meningite criptocócica em pacientes infectados por HIV. Indicado como terapia primária de leishmaniose visceral em adultos e crianças imunocompetentes. Em pacientes imunocomprometidos, também é indicado como terapia primária contra leishmaniose visceral. Devido ao risco de nova infecção em pacientes imunocomprometidos pode ser necessária terapia de manutenção ou de um ciclo adicional de tratamento.
Indicação proposta	Tratamento de pacientes diagnosticados com da mucormicose na forma rino-órbito-cerebral.
Posologia e Forma de Administração	Pacientes adultos A dose de anfotericina B lipossomal deve ser ajustada às necessidades específicas de cada paciente. Para tratar infecções micóticas sistêmicas deve ser iniciado com 3 mg/kg de peso corporal. A duração média do tratamento em estudos clínicos foi de 14 a 15 dias. Em seguida, a dose de anfotericina B lipossomal é adaptada às necessidades do paciente. Meningite criptocócica: iniciar o tratamento com 3 a 6 mg/kg, administrados diariamente por 14 dias. Leishmaniose visceral: Pode-se usar 1,0 a 1,5 mg/kg/dia durante 21 dias ou 3,0 mg/kg/dia durante 10 dias no tratamento de leishmaniose visceral. Em pacientes imunocomprometidos (p.ex., HIV positivos), pode-se administrar de 1,0 a 1,5 mg/kg/dia durante 21 dias.



Devido ao risco de recidiva, uma terapia de manutenção ou uma nova sessão de terapia de indução pode ser indicada.

Pacientes pediátricos

A dose deve ser calculada da mesma forma que em adultos, por quilograma de peso corporal.

Pacientes idosos

Não é necessário alterar a dose ou frequência de administração.

Forma de administração: Uma dose teste (1 mg) deve ser administrada por infusão lenta durante até 10 minutos. Em seguida, o paciente deve ser cuidadosamente observado por 30 minutos. A anfotericina B lipossomal deve ser administrada por infusão intravenosa com 30 a 60 minutos de duração. Para doses acima de 5 mg/kg/dia, recomenda-se infundir durante 2 horas. A concentração recomendada para infusão intravenosa é de 0,2 a 2,0 mg/ml de anfotericina B lipossomal.

Fonte: Bula do medicamento (disponível em <https://www.spharmus.com.br/wp-content/uploads/2019/10/ambisome.pdf>) e Consulta aos produtos regularizados na ANVISA (<https://consultas.anvisa.gov.br/#/>)

Contraindicações: A anfotericina B lipossomal é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes, a menos que, na opinião do médico, a condição que requer tratamento traga risco de morte e não haja outra opção terapêutica além da anfotericina B lipossomal.

Cuidados e Precauções: A anfotericina B lipossomal mostrou-se bem menos tóxica que a anfotericina B convencional, principalmente em relação à nefrotoxicidade, embora ainda possa causar reações adversas, inclusive renais. Em estudos que comparam 3 mg/kg diários de anfotericina B lipossomal com doses maiores (5, 6 ou 10 mg/kg) observou-se que as taxas de incidência de elevação da creatinina sérica, hipocalemia e hipomagnesemia foram marcadamente maiores nos grupos de doses altas.

Eventos adversos: A infusão de anfotericina B lipossomal foi associada a relatos de reações anafiláticas e anafilactóides. Para detectar reações anafiláticas idiossincráticas e minimizar a dose aplicada em caso de reação, deve-se administrar inicialmente uma dose teste (1 mg). Se houver reação anafilática ou anafilactóide grave, deve-se interromper a infusão imediatamente e o paciente não deverá receber novas infusões de anfotericina B lipossomal. Outras reações graves associadas à infusão podem ocorrer durante a administração de produtos contendo anfotericina B, anfotericina B lipossomal. Embora as reações infusionais em geral não sejam graves, devem-se considerar medidas preventivas ou de tratamento dessas reações em pacientes tratados com anfotericina B lipossomal. A infusão a taxas mais lentas (2 horas) e a administração rotineira de difenidramina, paracetamol, petidina e/ou hidrocortisona são descritas como medidas eficazes em prevenir e tratar essas reações.

5.1 Preço proposto para a tecnologia

Em consulta ao Banco de Preços em Saúde (BPS), a média ponderada das compras realizadas nos últimos 18 meses conforme o SIASG é de R \$1.386,48 por unidade de anfotericina B lipossomal (frasco-ampola de 20 mL contendo 50 mg de ingrediente ativo). A Anfotericina B lipossomal não consta no convênio ICMS 87/02 do Conselho Nacional de Política Fazendária (CONFAZ) e, portanto, não está isenta de ICMS. Um comparativo entre PF e PMVG incluindo ICMS de 18%, e a média ponderada do preço praticado em compras públicas, conforme o SIASG no BPS, está representado no Quadro 2.

Quadro 2 Comparativo entre o preço de fábrica (PF) e o preço máximo de venda ao governo (PMVG) disponibilizados pela câmara de regulação do mercado de medicamentos (CMED) e o preço praticado em compras públicas federais, de acordo com a base de dados SIASG.

Apresentação	Preço de Fábrica 18%*	Preço PMVG 18%*	Preço unitário praticado em compras públicas**
Anfotericina B lipossomal (frasco-ampola de 20mL contendo 50 mg de anfotericina B encapsulada em lipossomas)	R\$ 2.165,27	R\$ 1.699,08	R\$ 1.386,48

*LISTA DE PREÇO DE MEDICAMENTO - PREÇO FÁBRICA (ICMS 18%) E MÁXIMO DE VENDA AO GOVERNO (ICMS 18%), da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), publicada em 07/11/2021 às 10h00min e atualizada em 10/11/2021 às 20h00min.

**Média ponderada das compras realizadas nos últimos 18 conforme o SIASG, via Banco de Preços em Saúde (BPS). Acesso em 21/11/2021.

6 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

Foi realizada uma busca na literatura médica sobre os tratamentos antifúngicos na terapia da mucormicose em sua forma rino-órbito-cerebral. Não foram identificados estudos com robustez metodológica (revisões sistemáticas, ensaios clínicos ou estudos observacionais) que avaliaram a anfotericina B lipossomal comparada às outras formulações de anfotericina B como a anfotericina B complexo lipídico e a anfotericina B desoxicolato para o tratamento da mucormicose rino-órbito-cerebral. Desta forma, optou-se por realizar uma revisão sistemática de relatos de caso e série de casos para atender a este objetivo, na qual incluiu pacientes que apresentavam diagnóstico confirmado de mucormicose, apenas na forma rino-órbito-cerebral e submetidos a terapia antifúngica, que apresentasse detalhamento de dose e, ou, tempo de tratamento. Após todas as etapas de seleção, dos 3059 artigos iniciais, foram incluídos 106 nesta revisão, que totalizaram 165 pacientes. Os dois principais tratamentos foram a anfotericina B desoxicolato (n=89) e a anfotericina B lipossomal (n=76). Os demais receberam anfotericina complexo lipídico ou terapia combinada na fase de indução e, por representarem uma amostra muito pequena, não foram submetidos a análise. Neste contexto, devido a escassez de evidências comparando a anfotericina B lipossomal com a complexo lipídico optou-se pela utilização da evidência indireta, baseada na comparação entre a anfotericina B lipossomal e a anfotericina B desoxicolato, para responder à pergunta de pesquisa proposta.

Quadro 3 Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante.

População	Pessoas diagnosticadas com mucormicose rino-órbito-cerebral
Intervenção (tecnologia)	Anfotericina B lipossomal
Comparador	Anfotericina B complexo lipídico ou Anfotericina B desoxicolato de sódio (convencional)
Desfechos (Outcomes)	<i>Desfechos de eficácia/efetividade:</i> taxa de sucesso terapêutico, sobrevida em 30 dias, sobrevida em 90 dias; <i>Desfechos de segurança:</i> incidência de toxicidade seja renal, hepática, ou cardíaca; reações de infusão
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas, na falta delas; ensaios clínicos randomizados (ECR) e não randomizados, e na falta deles, quaisquer desenhos de estudos observacionais (relatos de caso, relatos de séries de casos, caso-controles, coortes).

Pergunta: O uso da anfotericina B lipossomal é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes diagnosticados com mucormicose rino-órbito-cerebral, quando comparado à anfotericina B complexo lipídico ou Anfotericina B desoxicolato de sódio (convencional)?

6.1 Efeitos desejáveis da tecnologia

Foi considerado como desfecho primário desejável o sucesso terapêutico do tratamento da mucormicose. Este sucesso terapêutico caracterizou-se pela resolução completa da doença ou o controle clínico adequado (resolução total ou parcial dos sintomas e, ou, sinais evidentes de melhora radiológica) permitindo a transição para a fase de consolidação, utilizando-se monoterapia com anfotericina B desoxicolato ou lipossomal na fase de indução, com manutenção ou troca deste antifúngico na fase de consolidação.

Pacientes tratados com anfotericina B lipossomal tiveram maior taxa de sucesso terapêutico comparados àqueles tratados com anfotericina B desoxicolato (51,3% vs 31,5%; $p=0,01$), conforme se observa na tabela 1. Dos 28 pacientes tratados com anfotericina B desoxicolato que obtiveram sucesso terapêutico, em apenas 2 (7,1%) houve descalonamento na terapia de consolidação para itraconazol. Entre os 39 que alcançaram sucesso terapêutico com anfotericina B lipossomal, 14 (35,9%) foram descalonados na fase de consolidação, sendo que em 11 deles, foi utilizado o posaconazol. O descalonamento é feito quando se observa resposta clínica satisfatória e permite o uso de antifúngicos mais seguros, de menor custo e, por ser via oral, a desospitalização do paciente. Nos casos apresentados, não ficou claro qual o critério usado para descalonamento na fase de consolidação. No entanto, esta diferença de descalonamento entre as anfotericinas (35,9% para lipossomal vs 7,1% para desoxicolato; $p=0,008$) pode ser um dado indireto de que os pacientes tratados com anfotericina B lipossomal exibiram melhor resposta clínica (resolução mais rápida e significativa das

manifestações da doença) o que permitiu a equipe assistente maior segurança no descalonamento, principalmente para opção via oral do posaconazol.

Como os grupos de pacientes que receberam cada uma dessas formulações de anfotericina B não foram homogêneos (houve mais casos de leucemia mielóide aguda e de Covid-19 no grupo tratado com lipossomal), foi realizada uma análise dos fatores associados ao sucesso terapêutico em etapas de análise uni e multivariadas. Ajustados para estas diferenças, a análise multivariada identificou que idade [OR=1,02 (1,01 - 1,04); p=0,03] e presença de lesão em órbita [OR=2,51 (1,11 - 5,66); p=0,03] foram fatores independentes para falha terapêutica, enquanto que o uso de monoterapia da anfotericina B lipossomal na terapia de indução [OR=0,42 (0,19 - 0,91); p=0,03] e realização de cirurgia para desbridamento das lesões [OR=0,18 (0,05 - 0,63); p=0,007] foram fatores independentes para se obter o sucesso terapêutico (tabela 2).

Tabela 1 Desfechos clínicos de 165 pacientes com mucormicose na forma rino-órbito-cerebral conforme a formulação de anfotericina B utilizada para tratamento de ataque da doença.

	Formulação da anfotericina B		Valor de p
	Desoxicolato (n=89)	Lipossomal (n=76)	
Sucesso terapêutico	28 (31,5)	39 (51,3)	0,01
Falha terapêutica	61 (68,5)	37 (48,7)	
Resposta clínica insatisfatória*	11 (12,3)	04 (5,2)	0,27
Eventos adversos significativos*	14 (15,7)	09 (11,8)	0,62
Óbito	22 (24,7)	24 (31,5)	0,42
Sem causa registrada	14 (15,7)	0 (0,0)	<0,01

*Pacientes que necessitaram de mudança do fármaco inicial para prosseguir a terapia antifúngica.

Tabela 2 Análise multivariada dos fatores prognósticos na mucormicose rino-órbito-cerebral.

	Odds Ratio (IC95%)	Valor de p
Idade	1,02 (1,01 – 1,04)	0,01
Sexo masculino	0,65 (0,30 – 1,44)	0,29
Diabete melito	1,64 (0,75 – 3,61)	0,21
Transplante renal	0,13 (0,01 – 1,27)	0,08
Cirrose hepática	3,23 (0,34 – 30,27)	0,30
Topografia das lesões		
Palato	0,54 (0,20 – 1,43)	0,21
Órbita/olhos	2,26 (1,04 – 4,93)	0,04
Sistema nervoso central	1,52 (0,64 – 3,57)	0,34
Terapia de indução		
AmB Desoxicolato (referência)	...	
AmB Lipossomal	0,42 (0,21 – 0,91)	0,03
Cirurgia de desbridamento	0,20 (0,06 – 0,67)	0,009

AmB = anfotericina B; IC95% = intervalo de confiança 95%. Todas as variáveis apresentadas nesta tabela foram aquelas selecionadas para o modelo final, pois apresentaram valor de $p \leq 0,1$ na análise bivariada.

6.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

A falha terapêutica foi o efeito indesejável da intervenção, representado pelos pacientes que não obtiveram resposta clínica adequada com a monoterapia na fase de indução, ou evoluíram para o óbito, ou apresentaram importantes efeitos adversos, tais como toxicidade renal, hepática, cardíaca ou reações de infusão que levaram a mudança do antifúngico. E evidência de falha é complementar ao sucesso terapêutico de forma que foi maior no grupo tratado com anfotericina B convencional quando comparado com os tratados com a formulação lipossomal (68,5% vs 48,7%; $p=0,01$). A incidência de efeitos colaterais que justificaram mudança de terapia ocorreu em 15,7% dos pacientes tratados com anfotericina B desoxicolato e 11,8% naqueles tratados com a formulação lipossomal ($p=0,62$).

6.3 Qualidade geral das evidências (GRADE)

Com relação aos estudos de relatos de caso e relato de séries de casos, a confiança na evidência foi classificada como começando no ponto mais baixo de evidência, de acordo com a ferramenta *Grading of Recommendations*

Assessment, Development and Evaluation (GRADE) e, portanto, não é possível considerar evidências mais altas para esses tipos de estudos. A avaliação da qualidade da evidência encontra-se no Quadro 4.

Quadro 4 Avaliação da qualidade da evidência a partir da ferramenta GRADE.

Certainty assessment							Sumário de Resultados				
Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Overall certainty of evidence	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (95% CI)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com Anfotericina B complexo lipídico	Com Anfotericina B lipossomal		Risco com Anfotericina B complexo lipídico	Diferença de risco com Anfotericina B lipossomal

Sucesso terapêutico alcançado na fase de indução

165 (106 estudos observacionais)	não grave ^a	muito grave ^b	grave ^c	não grave	nenhum	⊕○○○ Muito baixa	28/89 (31.5%)	39/76 (51.3%)	-	Baixo	
										-	-

CI: Confidence interval, Intervalo de confiança a. Para a avaliação da qualidade dos estudos incluídos foram utilizados os instrumentos do JBI. Na avaliação da qualidade, os estudos incluídos preencheram mais de 80% dos critérios considerados necessários para a apresentação adequada do desenho do estudo e para 100% foi aplicada “yes” para as questões consideradas essenciais para a inclusão na revisão; b. Os resultados não foram agrupados estatisticamente (metanálise), portanto a sobreposição dos intervalos de confiança (CI) e a heterogeneidade (I²) dos estudos não foram avaliados; c. Devido a escassez de evidências comparando a anfotericina B lipossomal com a anfotericina B complexo lipídico optou-se pela utilização da evidência indireta, baseada na comparação entre a anfotericina B lipossomal e a anfotericina B desoxicolato, para responder à pergunta de pesquisa proposta.

6.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

A anfotericina B lipossomal se mostrou mais eficaz que a formulação desoxicolato, sem agregar diferença quanto a efeitos colaterais que justifiquem o interrompimento da terapia antifúngica.

7 EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1 Avaliação econômica

A avaliação econômica foi realizada na perspectiva do SUS, utilizando-se um horizonte temporal de um ano, o qual não se aplica a taxa de desconto. O desfecho considerado foi o sucesso terapêutico no tratamento de indução da mucormicose rino-órbito-cerebral com monoterapia com anfotericina B lipossomal comparada a anfotericina B complexo lipídico (comparador), uma vez que esta última é distribuída pelo Ministério da Saúde para tratamento desta micose. Considerou-se para o cálculo de custos os valores dos fármacos e diária de internações praticados por instituições públicas no Brasil. A avaliação de custo-efetividade foi realizada utilizando-se o modelo de árvore de decisão. Como a dose utilizada para tratamento da mucormicose pode variar de 5 a 10 mg /kg/dia, os cálculos foram feitos para estes dois cenários, embora a dose de 10 mg/kg/dia seja bem definida para a anfotericina B lipossomal, mas a evidência para anfotericina B complexo lipídico é fraca.

O tratamento de indução com monoterapia com anfotericina B lipossomal na dose de 5 mg/kg/dia mostrou um custo incremental de R\$ 228.923,40 (70.604,29 - 450.744,22), enquanto que na dose de 10 mg/kg/dia o valor foi de R\$ 453.794,48 (138.797,81 - 902.013,30). A razão de custo-efetividade incremental foi de R\$ 1.156.178,78/sucesso terapêutico (401.160,74 - 2.177.508,31) para tratamento na dose de 5 mg/kg/dia e de R\$ 2.291.891,31/sucesso terapêutico (788.623,92 - 4.357.552,17) para a dose de 10 mg/kg/dia. A tabela 3 apresenta estes dados.

Tabela 3 Custo-efetividade e razão incremental (RCEI) no tratamento de indução da mucormicose rino-órbito-cerebral.

	Tratamento com 5 mg/kg		Tratamento com 10 mg/kg	
	Complexo lipídico	Lipossomal	Complexo lipídico	Lipossomal
Custo (R\$)	39.745,01 (10.454,22 - 124.629,60)	268.668,41 (81.058,51 - 575.373,82)	71.250,73 (18.022,13 - 229.299,28)	525.045,21 (156.819,94 - 1.131.312,58)
Custo incremental (R\$)		228.923,40 (70.604,29 - 450.744,22)		453.794,48 (138.797,81 - 902.013,30)
Efetividade	0,315 (0,220 – 0,422)	0,513 (0,396 – 0,629)	0,315 (0,220 – 0,422)	0,513 (0,396 – 0,629)

Efetividade incremental	0,198 (0,176 – 0,207)	0,198 (0,176 – 0,207)
RCEI	1.156.178,78 (401.160,74 - 2.177.508,31)	2.291.891,31 (788.623,92 - 4.357.552,17)

7.2 Impacto orçamentário

A avaliação do impacto orçamentário considerou um horizonte temporal de cinco anos. Como população-alvo, considerou-se os pacientes com mucormicose rino-órbito-cerebral, cuja incidência aumentou com a pandemia da Covid-19. No entanto, com o controle da Covid-19, estima-se que os casos desta micose tenham queda para os próximos anos. Considerando os dados de custos de tratamento da anfotericina B lipossomal e do complexo lipídico (comparador) e a estimativa de casos, e que haveria uma difusão de 100% no Brasil da anfotericina B lipossomal, a partir de sua ampliação, foi realizado a análise de impacto orçamentário. O impacto orçamentário incremental seria de R\$ 11.446.170,00 para o cenário da dose de 5 mg/kg/dia e de R\$ 22.689.724,00 para o cenário da dose de 10 mg/kg/dia para o ano de 2022. O impacto incremental acumulado dos próximos cinco anos seria de R\$ 71.195.174,40 para o cenário da dose de 5 mg/kg/dia e de R\$ 141.130.093,28 para o cenário da dose de 10 mg/kg/dia (Tabela 4).

Tabela 4 Análise de impacto orçamentário da ampliação de uso da anfotericina B lipossomal para tratamento de indução da mucormicose rino-órbito-cerebral no Sistema Único de Saúde.

Cenário na dose de 5 mg/kg/dia					
Ano	2022	2023	2024	2025	2026
População	50	59	63	67	72
ABCL ¹	1.987.250,50	2.344.955,59	2.503.935,63	2.662.915,67	2.861.640,72
L-AmB ²	13.433.420,50	15.851.436,19	16.926.106,83	18.000.783,47	19.344.125,52
Impacto incremental	11.446.170,00	13.506.480,60	14.422.171,20	15.337.867,80	16.482.484,80
Cenário na dose de 10 mg/kg/dia					
Ano	2022	2023	2024	2025	2026
População	50	59	63	67	72
ABCL ¹	3.562.536,50	4.203.793,07	4.488.795,99	4.773.798,91	5.130.052,56
L-AmB ²	26.252.260,50	30.977.677,39	33.077.848,23	35.178.029,07	37.803.255,12
Impacto incremental	22.689.724,00	26.773.884,32	28.589.052,24	30.404.230,16	32.673.202,56

1 – ABCL = anfotericina B complexo lipídico; 2 – L – Amb = anfotericina B lipossomal.

8 ACEITABILIDADE

A solicitação de avaliação o uso da anfotericina B lipossomal para o tratamento da mucormicose na forma rino-órbito-cerebral no SUS, partiu da Coordenação-Geral de Vigilância das Doenças de Transmissão Respiratória de Condições Crônicas do Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis/MS, que

demonstra interesse na ampliação do uso da tecnologia. A Nota Técnica N° 2/2021-CGDR/DCCI/SVS/MS menciona como possíveis benefícios da ampliação de uso da anfotericina B lipossomal os seguintes itens:

- A necessidade de ampliação do uso se dá pela eficácia do medicamento no tratamento dos pacientes com a forma rino-órbito-cerebral onde comprovadamente há melhor difusão da droga quando acometimento de infecções fúngicas no sistema nervoso central (SNC).
- Pela melhor penetração do medicamento no SNC, há resposta mais rápida e assertiva no tratamento da mucormicose, uma doença altamente invasiva e com alta mortalidade. Haverá uma redução das formas graves da mucormicose, bem como redução da morbimortalidade pela doença.

Pela perspectiva do paciente, durante décadas, a anfotericina B desoxicolato foi usada na terapia de indução, na dose de 1,0 a 1,5 mg/kg/dia. No entanto, doses elevadas necessárias para um tratamento mais eficaz, causam efeitos colaterais impeditivos de seu uso, principalmente nefrotoxicidade. Com o desenvolvimento das formulações lipídicas, tanto lipossomal quanto a complexo lipídico, foi possível melhorar o tratamento da mucormicose, pois permitiu que doses entre 5,0 e 10,0 mg/kg/dia pudessem ser utilizadas. Desta forma, estas formulações são consideradas hoje como fármacos de primeira linha na terapia de indução da mucormicose. Esta recomendação é endossada pela NOTA TÉCNICA GVIMS/GGTES/ANVISA N° 04/2021 - Orientações para vigilância, identificação, prevenção e controle de infecções fúngicas invasivas em serviços de saúde no contexto da pandemia da COVID-19 – 14.06.2021.

9 IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE

Em relação à implementação da anfotericina B lipossomal no SUS, tendo em vista que o uso da anfotericina B lipossomal já é distribuída pelo Ministério da Saúde para tratamento da leishmaniose visceral, as questões de implementação já estão consolidadas.

10 MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de se localizar medicamentos potenciais para o tratamento de mucormicose rino-órbito-cerebral. A busca foi realizada em março de 2022, utilizando-se as seguintes estratégias de busca: (i) *ClinicalTrials: Recruiting, Not yet recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation Studies | Interventional Studies | Mucormycosis | Phase 2, 3, 4; e (ii) Cortellis: Current Development Status (Indication (Mucor infection) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical or Phase 2 Clinical))*.

Foram considerados estudos clínicos de fases 2 ou superior, inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Os medicamentos com registro para a indicação clínica há mais de dois anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), ou há mais de cinco anos na *European Medicines Agency* (EMA) ou na *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) não foram considerados. Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias.

Assim, no horizonte considerado nesta análise, não foram detectadas tecnologias para compor o esquema terapêutico da mucormicose rino-órbito-cerebral.

11 RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Não foram encontradas recomendações para o uso da anfotericina B lipossomal para tratamento da mucormicose rino-órbito-cerebral nas agências internacionais de ATS (NICE, CADHT, *Scottish Medicines Consortium* e AHTA).

12 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Embora a mucormicose seja uma doença de incidência baixa, ela ganha destaque por sua elevada mortalidade, que varia entre 40 e 80%. As condições predisponentes a sua ocorrência tais como o diabetes, quimioterapia para tratamento de neoplasias, transplantes, terapias com corticosteróides têm aumentado com o passar dos anos, o que também tem levado ao aumento desta micose. Na pandemia da Covid-19, pelo elevado número de diabéticos acometidos pelo SARS-Cov-2 e pela necessidade de terapia com corticóides para manejo dos casos graves, a mucormicose teve considerável aumento de sua incidência, fato que tem chamado a atenção para o manejo clínico adequado desta doença.

Seu tratamento permanece um grande desafio, pois é necessário o uso de antifúngico potente e que tenha difusão adequada nos tecidos comprometidos. Durante as últimas décadas, tentativas de se encontrar maiores evidências sobre o seu tratamento foram feitas, mas a baixa incidência e a elevada gravidade dos casos dificultaram a realização de ensaios clínicos. Desta forma, as recomendações internacionais baseiam-se em série de casos e algumas revisões sistemáticas de série de casos para considerar a anfotericina B lipossomal como droga de primeira linha de tratamento. As evidências presentes apontam que seu uso deve ser realizado especialmente em pacientes com comprometimento do sistema nervoso central, condição prevalente nos casos com a forma rino-órbito-cerebral, pois é necessário o uso de doses elevadas para se alcançar penetração adequada em tecido nervoso. Atualmente, o programa de micoses sistêmicas do

Ministério da Saúde oferece a anfotericina B complexo lipídico, outra formulação da anfotericina B, cuja evidência para tratamento desta forma clínica é muito escassa.

Mediante estes questionamentos, surgiu uma demanda interna do Ministério da Saúde sobre a ampliação do uso da anfotericina B lipossomal, que é utilizada no programa de leishmaniose visceral, para uso na mucormicose rino-órbito-cerebral. Para atender a esta questão foi realizada uma revisão sistemática de casos e série de casos, uma vez que estudos observacionais e ensaios clínicos publicados não permitem responder a este questionamento. Infelizmente, o principal comparador para decisão de tratamento entre as duas formulações lipídicas da anfotericina B, não alcançou amostra adequada nesta revisão (apenas quatro casos), impedindo sua avaliação. Desta forma, foi utilizado para comparação, com a anfotericina B lipossomal, a anfotericina B desoxicolato. Os resultados foram evidentes para apontar a superioridade de eficácia da lipossomal sobre a desoxicolato (51,3 vs 31,5%; $p=0,01$) e corroborados na análise multivariada que identificou o uso da lipossomal como preditor independente de melhor prognóstico [OR=0,42 (0,19 - 0,91); $p=0,03$]. Estes dados fortalecem sobremaneira as recomendações que já têm sido preconizadas por guidelines internacionais e endossadas pelo Ministério da Saúde do Brasil (vide NOTA TÉCNICA GVIMS/GGTES/ANVISA Nº 04/2021).

Mas para a aplicação destas recomendações em termos nacionais, implementadas no âmbito do Sistema Único de Saúde, se faz necessária uma adequada avaliação econômica, visto que se trata de fármacos antifúngicos de custo elevado. Por isso, este estudo adotou o pressuposto de que o comparador para avaliação econômica fosse a anfotericina B complexo lipídico e não a desoxicolato, uma vez que a primeira já é distribuída pelo Ministério da Saúde para tratamento desta micose. Como esperado, o cenário que se observa na avaliação de custo-efetividade para a lipossomal é de um fármaco mais efetivo, porém com maior custo, com um incremento orçamentário que pode chegar a R\$ 15.337.867,80 para a dose de 5 mg/kg/dia e R\$ 30.404.230,16 para a dose de 10 mg/kg/dia. Mas, diante do custo maior, deve-se considerar que a alternativa atualmente oferecida pelo SUS (anfotericina B complexo lipídico) tem evidência muito fraca para tratamento da forma rino-órbito-cerebral, inclusive pela falta de evidência de seu uso em doses acima de 5 mg/kg/dia, necessárias para tratamento de infecções em sistema nervoso central.

13 PERSPECTIVA DO PACIENTE

A chamada pública de número 59/202 para participar da Perspectiva do Paciente sobre o tema da anfotericina B lipossomal para tratamento de pessoas com diagnóstico de mucormicose na sua forma rino-órbito-cerebral foi aberta de 10/11/2021 a 17/11/2022 e não houve inscritos.

14 RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

O Plenário da Conitec, em sua 107ª Reunião Ordinária, no dia 06 de abril de 2022, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar favorável à ampliação de uso da anfotericina B lipossomal para pessoas diagnosticadas com mucormicose na forma rino-órbito-cerebral, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Os membros da Conitec consideraram que o uso da anfotericina B lipossomal apresentou efetividade e segurança superiores ao comparador, potencialmente diminuindo o risco de mortalidade dos pacientes.

15 CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 28 foi realizada entre os dias 29/04/2022 e 18/05/2022. Foram recebidas 12 contribuições, sendo oito pelo formulário para contribuições técnico-científicas e quatro pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da Conitec, em formulário próprio.

O formulário de contribuições técnico-científicas é composto por duas partes, sendo a primeira sobre as características do participante, e a segunda sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, estruturada em cinco blocos de perguntas sobre: evidências clínicas; avaliação econômica; impacto orçamentário; recomendação preliminar da Conitec; e aspectos além dos citados.

O formulário de experiência ou opinião também é composto por duas partes, sendo a primeira sobre as características do participante, e a segunda sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, que está estruturada em três blocos de perguntas sobre: a recomendação preliminar da Conitec; a experiência prévia do participante com o medicamento em análise; e a experiência prévia do participante com outros medicamentos para tratar a doença em questão.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas:

a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das contribuições. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da Conitec (<http://conitec.gov.br/index.php/consultas-publicas>).

15.1 Contribuições técnico-científicas

Das oito contribuições de cunho técnico-científico recebidas, duas não foram avaliadas pois estavam em branco. Das seis analisadas, 100% (n=6) foram favoráveis à recomendação da Conitec.

Perfil dos participantes

Mais da metade das contribuições foi enviada por profissionais de saúde da Região Sudeste. As demais características dos participantes estão mostradas nas tabelas 5 e 6.

Tabela 5 Contribuições técnico-científicas da Consulta pública nº 28, de acordo com a origem.

Característica	Número absoluto (%)
Pessoa física	
Paciente	0 (0,0)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	0 (0,0)
Profissional de saúde	3 (50,0)
Interessado no tema	0 (0,0)
Pessoa jurídica	
Empresa	0 (0,0)
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	0 (0,0)
Sociedade médica	3 (50,0)
Outra	0 (0,0)

Tabela 6 Características demográficas dos participantes da Consulta pública nº 28, no formulário técnico-científico.

Característica	Número absoluto (%)
Sexo	
Feminino	3 (50,0)
Masculino	3 (50,0)
Cor ou Etnia	
Amarelo	0 (0,0)
Branco	6 (100,0)
Indígena	0 (0,0)
Pardo	0 (0,0)
Preto	0 (0,0)
Faixa etária	
Menor de 18 anos	0 (0,0)
18 a 24 anos	0 (0,0)
25 a 39 anos	5 (83,0)
40 a 59 anos	1 (17,0)
60 anos ou mais	0 (0,0)
Regiões brasileiras	
Norte	0 (0,0)
Nordeste	0 (0,0)
Sul	1 (17,0)
Sudeste	5 (83,0)
Centro-oeste	0 (0,0)

Evidências clínicas, Avaliação econômica, Impacto orçamentário e Contribuição além dos aspectos citados

Em geral, as contribuições se trataram de comentários sobre o tema, com aspectos técnico-científicos. Todas reforçaram a importância de se ampliar o uso da anfotericina B lipossomal para a indicação em análise.

Opinião sobre a recomendação preliminar da Conitec

Todas as seis contribuições foram favoráveis à recomendação da Conitec.

"A Anfotericina Lipossomal é o medicamento com maior nível de evidencia para tratamento da Mucormicose, acredito que seria um grande benefício para os pacientes."

Interessado no tema

"Anfo B lipossomal é a droga mais avaliada e com melhor performance para tratamento de mucormicose, incluindo a forma rino-órbito-cerebral e outras formas invasivas. O tratamento medicamentoso deve sempre ser associado ao desbridamento cirúrgico de tecidos necróticos."

Sociedade Brasileira de Infectologia

"Início de tratamento com anfotericina B lipossomal permite redução nos casos de complicação por outra formulação de anfotericina, com melhor controle da doença, principalmente nos pacientes em uso de quimioterapias, que podem agravar os riscos de associação com outras medicações."

Liga Paranaense de combate ao câncer

15.2 Contribuições sobre experiência ou opinião

Das quatro contribuições recebidas sobre experiência com a tecnologia ou opinião sobre o tema, somente uma foi incluída para análise, uma vez que duas abordavam outra tecnologia distinta do tema em questão e uma estava em branco. A única contribuição foi favorável à recomendação inicial da Conitec.

Perfil dos participantes

A única participante da consulta pública de experiência e opinião era do sexo feminino e profissional da saúde. As demais características estão mostradas nas tabelas 7 e 8.

Tabela 7 Contribuições de experiência ou opinião da Consulta pública nº 28, de acordo com a origem.

Característica	Número absoluto (%)
Pessoa física	
Paciente	0 (0,0)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	0 (0,0)
Profissional de saúde	1 (100,0)
Interessado no tema	0 (0,0)
Pessoa jurídica	
Empresa	0 (0,0)
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	0 (0,0)
Sociedade médica	0 (0,0)
Grupos/associação/organização de pacientes	0 (0,0)
Outra	0 (0,0)

Tabela 8 Características demográficas dos participantes da Consulta pública nº 28, no formulário de experiência ou opinião.

Característica	Número absoluto (%)
Sexo	
Feminino	1 (100,0)
Masculino	0 (0,0)
Cor ou Etnia	
Amarelo	0 (0,0)
Branco	1(100,0)
Indígena	0 (0,0)
Pardo	0 (0,0)
Preto	0 (0,0)
Faixa etária	
Menor de 18 anos	0 (0,0)
18 a 24 anos	0 (0,0)
25 a 39 anos	0 (0,0)
40 a 59 anos	1 (100,0)
60 anos ou mais	0 (0,0)
Regiões brasileiras	
Norte	0 (0,0)
Nordeste	0 (0,0)
Sul	0 (0,0)
Sudeste	1 (100,0)
Centro-oeste	0 (0,0)

Experiência com a tecnologia

A contribuição foi analisada na íntegra, sendo de profissional da saúde.

Experiência como profissional de saúde

Efeitos positivos

“O AmBisome está associado à redução da nefrotoxicidade em comparação com outras formulações de anfotericina B, o que pode impactar positivamente o tempo de permanência no hospital e, posteriormente, reduzir o custo geral dos cuidados”

Efeitos negativos

“O Ambisome não está disponível para todos os pacientes com IFI. Acredito que seu uso deveria ser ampliado”

Opinião sobre a recomendação preliminar da Conitec

A opinião sobre a recomendação preliminar da Conitec foi favorável. Em geral, se reforçou a importância da ampliação de uso destacando resultados positivos para o paciente e gastos em saúde.

“Iniciar o tratamento precocemente com um antifúngico com um perfil de atividade amplo e confiável, como AmBisome, é fundamental para o melhor tratamento do paciente com IFI, além de diminuir a mortalidade, custos hospitalares e tempo de internação”

15.3 Avaliação global das contribuições

Após apreciação das contribuições recebidas na Consulta Pública, o Plenário da Conitec entendeu que não houve argumentação suficiente para mudança de entendimento acerca de sua recomendação preliminar. Desse modo, a Comissão manteve a deliberação quanto à ampliação de uso da anfotericina B lipossomal para pessoas diagnosticadas com mucormicose na forma rino-órbito-cerebral, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS).

16 RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

Pelo exposto, o Plenário da Conitec, em sua 109ª Reunião Ordinária, no dia 09 de junho de 2022, deliberou por unanimidade recomendar a ampliação de uso da anfotericina B lipossomal para pessoas diagnosticadas com mucormicose na forma rino-órbito-cerebral, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Os membros do Plenário continuaram considerando que a ampliação de uso da anfotericina B lipossomal para a indicação proposta apresentou

efetividade e segurança superiores ao comparador, potencialmente diminuindo o risco de mortalidade dos pacientes. Por fim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 743/2022.

17 DECISÃO

PORTARIA SCTIE/MS Nº 57, DE 12 DE JULHO DE 2022

Decisão de ampliar o uso, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, da anfotericina B lipossomal para pessoas diagnosticadas com mucormicose na forma rino-órbito-cerebral.

Ref.: 25000.123115/2021-35, 0027870680.

A SECRETÁRIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais, e nos termos dos arts. 20 e 23 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Ampliar o uso, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, da anfotericina B lipossomal para pessoas diagnosticadas com mucormicose na forma rinoórbito-cerebral.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto nº 7.646/2011, as áreas técnicas terão o prazo máximo de 180 (cento e oitenta) dias para efetivar a oferta no SUS.

Art. 3º O relatório de recomendação da Conitec sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

SANDRA DE CASTRO BARROS

18 REFERÊNCIAS

1. Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, Knudsen TA, Sarkisova TA, Schaufele RL, et al. Epidemiology and Outcome of Zygomycosis: A Review of 929 Reported Cases. *Clinical Infectious Diseases*. 2005;41(5):634-53.
2. Richardson M. The ecology of the Zygomycetes and its impact on environmental exposure. *Clinical Microbiology and Infection*. 2009;15:2-9.
3. Prakash H, Ghosh AK, Rudramurthy SM, Singh P, Xess I, Savio J, et al. A prospective multicenter study on mucormycosis in India: Epidemiology, diagnosis, and treatment. *Medical Mycology*. 2018;57(4):395-402.
4. Corzo-León DE, Chora-Hernández LD, Rodríguez-Zulueta AP, Walsh TJ. Diabetes mellitus as the major risk factor for mucormycosis in Mexico: Epidemiology, diagnosis, and outcomes of reported cases. *Medical Mycology*. 2017;56(1):29-43.
5. Cuenca-Estrella M, Bernal-Martinez L, Isla G, Gomez-Lopez A, Alcazar-Fuoli L, Buitrago MJ. Incidence of zygomycosis in transplant recipients. *Clinical Microbiology and Infection*. 2009;15:37-40.
6. Judy RR, Robert WP, Rana AH, Mary EB, Reingold AL. The Epidemiological Features of Invasive Mycotic Infections in the San Francisco Bay Area, 1992-1993: Results of Population-Based Laboratory Active Surveillance. *Clinical Infectious Diseases*. 1998;27(5):1138-47.
7. Bitar D, Van Cauteren D, Lanternier F, Dannaoui E, Che D, Dromer F, et al. Increasing incidence of zygomycosis (mucormycosis), France, 1997-2006. *Emerg Infect Dis*. 2009;15(9):1395-401.
8. Ruhnke M, Groll AH, Mayser P, Ullmann AJ, Mendling W, Hof H, et al. Estimated burden of fungal infections in Germany. *Mycoses*. 2015;58(S5):22-8.
9. Chakrabarti A, Singh R. Mucormycosis in India: unique features. *Mycoses*. 2014;57(s3):85-90.
10. Patel A, Agarwal R, Rudramurthy S, Shevkani M, Xess I, Sharma R, et al. Multicenter Epidemiologic Study of Coronavirus Disease–Associated Mucormycosis, India. *Emerging Infectious Disease journal*. 2021;27(9):2349.
11. Jeong W, Keighley C, Wolfe R, Lee WL, Slavin MA, Kong DCM, et al. The epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis: a systematic review and meta-analysis of case reports. *Clinical Microbiology and Infection*. 2019;25(1):26-34.
12. Cornely OA, Alastruey-Izquierdo A, Arenz D, Chen SCA, Dannaoui E, Hochhegger B, et al. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *The Lancet Infectious Diseases*. 2019;19(12):e405-e21.
13. NOTA TÉCNICA GVIMS/GGTES/ANVISA Nº 04/2021 – Orientações para vigilância, identificação, prevenção e controle de infecções fúngicas invasivas em serviços de saúde no contexto da pandemia da COVID-19 – 14.06.2021.
14. Ibrahim Ashraf S, Gebremariam T, Hussein Mohamed I, Stevens David A, Fu Y, Edwards John E, et al. Comparison of Lipid Amphotericin B Preparations in Treating Murine Zygomycosis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2008;52(4):1573-6.
15. Lanternier F, Poiree S, Elie C, Garcia-Hermoso D, Bakouboula P, Sitbon K, 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*. 2015;70(11):3116-23.
16. Anfotericina B lipossomal. [Bula]. San Dimas, Califórnia, EUA: Gilead Sciences, Inc.



ANEXO 1 - SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS

Parecer Técnico Científico

**Ampliação de uso da Anfotericina B Lipossomal para pessoas diagnosticadas com
Mucormicose rino-órbito-cerebral**

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à avaliação da ampliação de uso da anfotericina B lipossomal para pessoas diagnosticadas com mucormicose rino-órbito-cerebral, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), demandada pela Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (SVS/MS). Este parecer técnico científico (PTC) foi elaborado pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HCFMB), em colaboração com a Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança da anfotericina B lipossomal, para o tratamento da mucormicose rino-órbito-cerebral, na perspectiva do SUS.

2. DECLARAÇÃO DE CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Título/pergunta: O uso da anfotericina B lipossomal é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes diagnosticados com mucormicose rino-órbito-cerebral, quando comparado à anfotericina B convencional?

População-alvo: Pacientes diagnosticadas com mucormicose rino-órbito-cerebral

Tecnologia: Anfotericina B Lipossomal

Comparador: Anfotericina B complexo lipídico ou à anfotericina B convencional

Processo de busca e análise de evidências científicas: Com base na pergunta PICO estruturada acima, no dia 05 de novembro foi realizada uma busca nas seguintes plataformas de busca: Medline (PUBMED), EMBASE e Cochrane Library. Não foram identificadas revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados (ECR) ou estudos observacionais que comparassem tratamentos. Desta forma, optou-se por realizar uma revisão sistemática de relatos de casos e relatos de série de casos, agregando dados mínimos de cada caso publicado para gerar uma melhor evidência sobre o tratamento antifúngico da mucormicose rino-órbito-cerebral, com enfoque na anfotericina B lipossomal, conforme a demanda do Ministério da Saúde. Foram considerados como relatos de casos os artigos que continham até três casos relatados e como série de casos aqueles com quatro a dez. A busca das evidências disponíveis na literatura, resultou em 3.569 referências, destas, 510 foram excluídas por estarem duplicadas. Um total de 3.059 referências foram triadas por meio da leitura de título e resumos, das quais 606 títulos e resumos foram selecionados para acesso e leitura na íntegra. Por fim, 106 estudos foram selecionados, sendo 92 relatos de caso e 14 séries de casos. Do total de estudos incluídos foram considerados para extração de dados 165 casos. O resultado da avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos mostrou que todos preencheram mais de 80% dos critérios considerados necessários para a apresentação adequada dos desenhos de estudo e para 100% foi aplicada “yes” para as questões consideradas essenciais para a inclusão na revisão.

Síntese das evidências: Foi considerado como desfecho primário desejável o sucesso terapêutico alcançado da fase de indução do tratamento da mucormicose, utilizando-se monoterapia com anfotericina B desoxicolato (comparador) ou lipossomal. Pacientes tratados com anfotericina B lipossomal tiveram maior taxa de sucesso terapêutico comparados àqueles tratados com anfotericina B desoxicolato (51,3 vs 31,5%; $p=0,01$). Como os grupos de pacientes que receberam cada uma dessas formulações de anfotericina B não foram homogêneos, foi realizada uma análise dos fatores associados ao sucesso terapêutico em etapas de análise uni e multivariadas. Ajustados para estas diferenças, a análise multivariada identificou que idade [OR=1,02 (1,01 - 1,04); $p=0,03$] e presença de lesão em órbita [OR=2,51 (1,11 - 5,66); $p=0,03$] foram fatores independentes para falha terapêutica, enquanto que o uso de monoterapia da anfotericina B lipossomal na terapia de indução [OR=0,42 (0,19 - 0,91); $p=0,03$] e realização de cirurgia para desbridamento das lesões [OR=0,18 (0,05 - 0,63); $p=0,007$] foram fatores independentes para se obter o sucesso terapêutico.

Qualidade da evidência (GRADE): Com relação aos estudos de relatos de caso e relato de séries de casos, a confiança na evidência analisada foi classificada como começando no ponto mais baixo de evidência, de acordo com a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) e, portanto, não é possível considerar evidências mais altas para esses tipos de estudos.

4. CONTEXTO

4.1 Objetivo do parecer

O objetivo deste Parecer Técnico-Científico (PTC) foi analisar as evidências científicas disponíveis sobre eficácia e segurança da anfotericina B lipossomal, para o tratamento da mucormicose rino-órbito-cerebral, visando avaliar sua ampliação de uso no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS).

4.2 Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico

Solicitação de elaboração de estudos de avaliação da tecnologia por meio da Nota Técnica Nº No 2/2021-CGDR/DCCI/SVS/MS, constante no processo 0022217887.

5. INTRODUÇÃO E PERGUNTA DE PESQUISA

Um dos pilares do tratamento da mucormicose é a terapia antifúngica. Os *guidelines* internacionais bem como a NOTA TÉCNICA GVIMS/GGTES/ANVISA Nº 04/2021 - Orientações para vigilância, identificação, prevenção e controle de infecções fúngicas invasivas em serviços de saúde no contexto da pandemia da COVID-19 – 14.06.2021 trazem a recomendação do uso das formulações lipídicas da anfotericina B para a terapia de indução da doença. No entanto, existe uma força de recomendação para uso da anfotericina B lipossomal nos casos da forma rino-órbito-cerebral. Atualmente, o Ministério da Saúde distribui a anfotericina B complexo lipídico para tratamento desta doença. A questão a que este estudo vem abordar é a viabilidade de ampliar o uso da anfotericina B lipossomal, já utilizada no programa de leishmaniose visceral, para tratamento da mucormicose, em uma demanda gerada pelo próprio Ministério da Saúde. Para tanto, a pergunta do escopo deste estudo é: o uso da anfotericina B lipossomal é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes diagnosticados com mucormicose rino-órbito-cerebral, quando comparado à anfotericina B desoxicolato?

Tabela 1 - Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante.

População	Pessoas diagnosticadas com mucormicose rino-órbito-cerebral
Intervenção (tecnologia)	Anfotericina B lipossomal
Comparador	Anfotericina B complexo lipídico ou Anfotericina B desoxicolato de sódio (convencional)
Desfechos (Outcomes)	<i>Desfechos de eficácia/efetividade:</i> taxa de sucesso terapêutico, sobrevida em 30 dias, sobrevida em 90 dias; <i>Desfechos de segurança:</i> incidência de toxicidade seja renal, hepática, ou cardíaca; reações de infusão

Tipo de estudo

Revisões sistemáticas, na falta delas; ensaios clínicos randomizados (ECR) e não randomizados, e na falta deles, quaisquer desenhos de estudos observacionais (relatos de caso, relatos de séries de casos, caso-controles, coortes).

Pergunta: O uso da anfotericina B lipossomal é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes diagnosticados com mucormicose rino-órbito-cerebral, quando comparado à anfotericina B complexo lipídico ou anfotericina B desoxicolato de sódio (convencional)?

5.1 População

Esta avaliação englobou pacientes com mucormicose em sua forma rino-órbito-cerebral. Foram incluídos pacientes tanto adultos (maiores que 18 anos) quanto crianças (menores que 18 anos) que apresentaram apenas a forma rino-órbito-cerebral da mucormicose, com confirmação diagnóstica, definida pela identificação de forma típicas de fungos da ordem Mucorales (hifas largas, sem septos ou com raras septações e ramificações em ângulo reto) por exame direto ou em análise histopatológica ou pelo isolamento de tais agentes em meio de cultura e submetidos a tratamento de indução com um ou mais dos seguintes antifúngicos: anfotericina B desoxicolato de sódio (convencional), anfotericina B lipossomal, anfotericina B complexo lipídico, posaconazol ou isavuconazol. Foram excluídos pacientes com outras formas clínicas da mucormicose (pulmonar, cutânea, intestinal), mesmo que apresentassem em concomitância a forma rino-órbito-cerebral, co-infecções bacterianas, micobacterianas ou fúngicas graves que pudessem interferir sobre o desfecho clínico do paciente.

5.2 Intervenção

A intervenção medida neste estudo foi o tratamento da mucormicose rino-órbito-cerebral com anfotericina B lipossomal, independentemente da dose utilizada e tempo de tratamento.

5.3 Comparador

Conforme descrito a seguir, a busca inicial de relatos e série de casos envolveu qualquer tratamento antifúngico considerado minimamente eficaz para a mucormicose rino-órbito-cerebral como a anfotericina B complexo lipídico e a anfotericina B desoxicolato de sódio. No entanto, apenas a anfotericina B desoxicolato de sódio apresentou número de casos suficientes que permitisse comparação com a anfotericina B lipossomal. Desta forma, definiu-se a anfotericina B desoxicolato de sódio, independentemente de dose e tempo de uso, como comparador do tratamento da mucormicose, para se obter uma evidência indireta.

5.4 Desfechos

O tratamento antifúngico da mucormicose envolve duas etapas. A primeira é a terapia de indução, a qual se recomenda o uso de anfotericina B devido ao seu efeito fungicida que permite maior potência antifúngica. A segunda é a terapia de consolidação, na qual pode ser mantida anfotericina B ou ser feito o descalonamento para fármacos orais, tais como posaconazol ou isavuconazol. O foco do presente estudo foi a terapia com anfotericina B, seja na fase de indução ou na de consolidação do tratamento da mucormicose. Como os tratamentos podem ser muito variáveis de um relato de caso a outro, pela possibilidade de mudança do tipo de anfotericina B ou associação com outros antifúngicos, definiu-se que o desfecho primário que mais representa o efeito da anfotericina B no tratamento é o sucesso terapêutico com o fármaco inicialmente utilizado. Desta forma, ficou definido:

- Sucesso terapêutico: paciente que evoluiu para cura da doença e cujo tratamento de indução foi realizado com droga única (anfotericina B desoxicolato ou lipossomal).
- Falha terapêutica: paciente que evoluiu a óbito durante o tratamento de indução, sob vigência da terapia inicial com anfotericina B desoxicolato ou lipossomal, ou que necessitou de mudança desta terapia, seja por troca ou acréscimo de outros antifúngicos, em decorrência resposta clínica insuficiente ou evento adverso.

5.5 Tipos de estudo

Foi realizada uma busca inicial acerca do tratamento antifúngico da forma rino-órbito-cerebral da mucormicose. Não foram identificadas revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados (ECR) ou estudos observacionais que comparassem tratamentos. Desta forma, optou-se por realizar uma revisão sistemática de relatos de casos e relatos de série de casos, agregando dados mínimos de cada caso publicado para gerar uma melhor evidência sobre o tratamento antifúngico da mucormicose rino-órbito-cerebral, com enfoque na anfotericina B lipossomal, conforme a demanda do Ministério da Saúde.

Foram considerados como relatos de casos os artigos que continham até três casos relatados e como série de casos aqueles com quatro a dez casos.

6. BUSCA POR EVIDÊNCIAS

6.1 Termos de busca e bases de dados

Com base na pergunta PICO estruturada acima, no dia 05 de novembro foi realizada uma busca nas seguintes plataformas de busca: Medline (PUBMED), EMBASE e Cochrane Library. O Quadro 1 detalha as estratégias de busca efetuadas em cada plataforma, bem como o número de publicações encontradas.

Quadro 1. Estratégia de busca nas plataformas consultadas.

Plataformas de busca	Estratégia de busca	Publicações encontradas
MEDLINE (Pubmed)	<p>(((((("mucormycosis"[MeSH Terms])) OR ("mucormycose"[Title/Abstract])) OR ("mucormycoses"[Title/Abstract])) OR ("mucorales infection"[Title/Abstract])) OR ("mucorales infections"[Title/Abstract])) OR ("zygomycosis"[MeSH Terms])) OR ("zygomycoses"[Text Word])) OR ("phycomycosis"[Title/Abstract])) OR ("phycomycoses"[Title/Abstract])) OR ("entomophthoramycosis"[Title/Abstract])) OR ("entomophthoramycoses"[Title/Abstract])) OR ("therapeutics"[MeSH Terms])) OR ("therapeutic"[All Fields])) OR ("therapy"[All Fields])) OR (Therapies)) OR ("treatment"[All Fields])) OR ("treatments"[All Fields]))</p> <p>#1 AND #2 Filters: Case Reports, Clinical Study, Clinical Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Dataset, Meta-Analysis, Multicenter Study, Observational Study, Randomized Controlled Trial, Systematic Review, Humans, from 2000 - 2021</p>	1.560
EMBASE	<p>#4 #3 AND (2000:py OR 2001:py OR 2002:py OR 2003:py OR 2004:py OR 2005:py OR 2006:py OR 2007:py OR 2008:py OR 2009:py OR 2010:py OR 2011:py OR 2012:py OR 2013:py OR 2014:py OR 2015:py OR 2016:py OR 2017:py OR 2018:py OR 2019:py OR 2020:py OR 2021:py OR 2022:py) AND 'article'/it 1,932</p> <p>#3 #1 AND #2 4,333</p> <p>#2 'therapy'/exp OR 'experimental therapy'/exp OR 'treatment'/exp OR 'drug therapy'/exp 9,584,054</p> <p>#1 'mucormycosis'/exp OR 'zygomycosis'/exp 8,238</p> <p>filtro 2000 - 2021 'article'/it</p>	1.932
The Cochrane Library	<p>mucormycosis OR mucormycose OR mucormycoses OR mucorales infection OR mucorales infections OR Zygomycosis OR Zygomycoses OR Phycomycosis OR Phycomycoses OR Entomophthoramycosis OR Entomophthoramycoses</p> <p>therapeutics OR therapeutic OR therapy OR Therapies OR treatment OR treatments</p> <p>filtro 01/01/2000 até 05/11/2021</p>	41
Total		3.569

6.2 Seleção de estudos

Optou-se por realizar uma revisão sistemática de relatos de casos e relatos de série de casos, agregando dados mínimos de cada caso publicado para gerar uma melhor evidência sobre o tratamento antifúngico da mucormicose na forma rino-órbito-cerebral, com enfoque na anfotericina B lipossomal.

Foram incluídos os relatos de casos os artigos que continham até três casos relatados e como série de casos aqueles com quatro a dez casos. Os estudos deveriam conter a descrição detalhada do caso e nos relatos com mais de um caso ou nas séries de casos esta descrição deveria ser individualizada para cada caso apresentado. Além disso, o (s) caso (s) apresentados deveriam apresentar as seguintes características: ter mucormicose comprovada por exame direto e/ou cultura e/ou histopatológico; ter a forma rino-órbito-cerebral (sinusite ou rinossinusite, lesão em palato ou nariz, lesão de órbita ou olhos, lesão em sistema nervoso central); ter recebido tratamento antifúngico com anfotericina B

desoxicolato, anfotericina B lipossomal, anfotericina B complexo lipídico ou posaconazol ou isavuconazol; ter indicação da dose diária ou acumulada ou tempo de tratamento. Foram incluídos estudos publicados no período de 2000 a 2021.

Foram excluídos os estudos que apresentaram pacientes diagnosticados com outras formas clínicas de mucormicose (pulmonar, cutânea, intestinal) ou mesmo casos que tiverem a forma rino-órbito-cerebral associada a outros locais de infecção. Também foram excluídos os casos com presença de coinfeção com outras infecções bacterianas graves, fúngicas ou por micobactérias (p.ex. aspergilose invasiva, tuberculose) que representam um viés de análise quanto a eficácia dos tratamentos e aqueles que não relataram claramente o desfecho clínico. Estudos que não estavam nos idiomas português, espanhol e inglês foram excluídos. Estudos *in vitro* também foram desconsiderados.

Inicialmente, após a busca nas principais bases de dados, foi realizada a remoção de duplicatas utilizando o gerenciador de referências EndNote. Em seguida, os artigos foram analisados com base em seus títulos e resumos com a participação de quatro revisores, sendo dois especialistas, utilizando o software Rayyan. Na primeira etapa foi realizada a leitura dos títulos e resumos das referências identificadas, sendo os estudos potencialmente elegíveis pré-selecionados. Na segunda etapa, foi realizada a leitura dos textos completos para confirmação da elegibilidade.

A busca das evidências disponíveis na literatura resultou em 3.569 referências, destas, 510 foram excluídas por estarem duplicadas. Um total de 3.059 referências foram triadas por meio da leitura de título e resumos, das quais 606 títulos e resumos foram selecionados para acesso e leitura na íntegra. Por fim, 106 estudos foram selecionados, sendo 92 relatos de caso e 14 séries de casos. Do total de estudos incluídos foram considerados para extração de dados um total de 165 casos.

A figura 1 apresenta o fluxograma completo de todas as etapas da seleção de estudos.

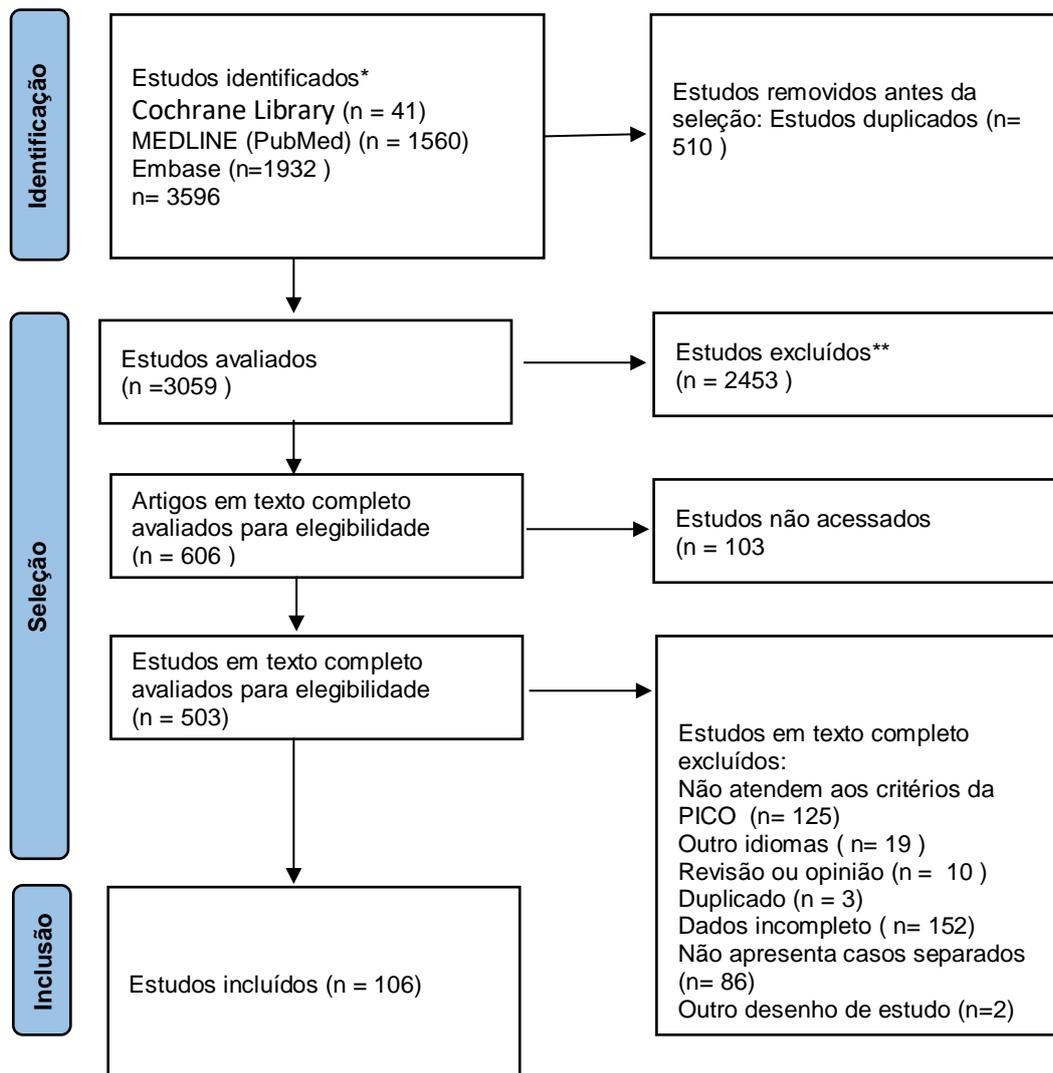


Figura 1: Fluxograma da seleção dos estudos.

As informações referentes aos estudos incluídos foram registradas no software Excel (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA) para a criação da base de dados. O material coletado foi analisado no IBM® SPSS® Statistics versão 23. Para a apuração, foi empregado o teste de Qui quadrado ou Exato de Fisher para comparação das variáveis categóricas e o teste U de Mann-Whitney para as contínuas. Para avaliação dos fatores prognósticos na terapia de indução da mucormicose rino-órbito-cerebral foi empregado a Regressão Logística, sendo incluído no modelo final as variáveis que apresentaram valores de p menor ou igual a 0,1 na análise bivariada. Utilizou-se para este trabalho um número de significância de $p < 0,05$.

6.3 Caracterização dos estudos selecionados

Abaixo, no quadro 2, são apresentados e caracterizados os estudos selecionados para a análise conduzida neste relatório. Nos quadros 3 a 17 estão apresentados os motivos para a exclusão dos artigos pré-selecionados. O quadro 18 apresenta as características dos casos selecionados para cada estudo incluído.

Quadro 2. Caracterização dos estudos selecionados.

Relato de caso					
Autores	Origem	Nº casos/N total	Autores	Origem	Nº casos/N total
Ahmadikia et al, 2021	Irã	1/1	Lmekki et al 2012	Marrocos	1/2
Akçay et al, 2000	Turquia	1/1	Maini et al, 2021	India	1/1
Andres et al, 2015	EUA	1/1	Mardani et al, 2016	Irã	1/1
Arce-Salinas et al, 2010	México	1/1	Martínez-Herrera et al, 2020	México	1/1
Ataseven et al, 2010	Turquia	1/1	Mastroianni A, 2004	Itália	1/1
Auluck et al, 2007	India	1/1	Merchant S et al, 2007	EUA	1/1
Avelar Rodriguez et al, 2017	México	1/1	Miller et al, 2021	Inglaterra	1/1
Aydogdu et al, 2002	Turquia	1/1	Mimouni et al, 2010	França	1/1
Bakr et al, 2008	Egito	1/1	Mohammadi et al, 2011	Irã	1/1
Barron et al, 2005	EUA	1/1	Mohammadi et al, 2015	Irã	3/3
Bayindir et al, 2005	Turquia	1/1	Mondy et al, 2002	EUA	1/1
Çagatay et al, 2001	Turquia	1/1	Mtibaa et al, 2020	Tunísia	1/1
Chauhan et al, 2021	India	1/1	Munir et al, 2007	Reino Unido	1/1
Cheng et al, 2017	China	1/1	Nieto-Ríos et al, 2014	Colômbia	1/1
Crisan et al, 2015	Romênia	1/1	Odessey et al, 2008	EUA	1/1
Deboni et al, 2006	Brasil	1/1	O'Neill et al, 2006	EUA	1/1
Dimaka et al, 2014	Grécia	1/1	Palou et al, 2021	honduras	1/1
Diwakar et al, 2021	India	2/2	Pan et al, 2020	China	1/1
Dökmetaş et al, 2002	Turquia	1/1	Park et al, 2006	Coréia	1/1
Fairley et al, 2000	Austrália	1/1	Pellicelli et al, 2009	Itália	1/1
Farojev et al, 2016	Turquia	1/1	Pelton R et al, 2001	EUA	1/1
Frantzeskaki et al, 2015	Grécia	1/3	Ramos et al, 2009	Espanha	1/1
Galletta et al, 2021	Itália	1/1	Rao et al, 2006	India	1/1
Galletti et al, 2019	Itália	1/1	Reddy et al, 2015	India	1/3
Gargouri M et al, 2019	Tunísia	1/1	Righi et al, 2008	Itália	1/1
Giglio et al, 2010	Itália	1/1	Ruoppi et al. 2001	Finlândia	1/2
Gleissner et al, 2004	Alemanha	1/1	Samanta et al, 2009	India	1/1
Grant J et al, 2006	Canadá	1/1	Sanavi et al, 2013	Irã	1/1
Gumral et al, 2011	Turquia	1/1	Sharma et al, 2017	India	1/1
Gupta et al, 2020	India	1/1	Shigemura et al, 2016	Japão	1/1
Handzel et al, 2003	Israel	1/1	Shinde R et al 2013	Índia	1/1
Hilal et al, 2004	Catar	1/1	Singh et al, 2012	India	1/3
Ho et al, 2015	Malásia	1/1	Singh et al, 2013	India	1/1
Imbernón A et al, 2014	Espanha	1/1	Song et al, 2008	Coréia do Sul	1/1
Jain et al, 2020	India	2/2	Szalai et al, 2006	Hungria	1/1
Jiang et al, 2019	China	1/1	Taj-Aldeen et al, 2012	Qatar	1/1
Joos et al, 2017	EUA	1/1	Tanarsi et al, 2021	Irã	1/1
Juvekar et al, 2000	India)	1/1	Thomas et al, 2012	India	1/1
Khafagy et al, 2020	Canadá	1/1	Turan et al, 2012	Turquia	1/1
Kim, et al, 2010	EUA	1/1	Uraguchi et al, 2020	Japão	1/1

Kok et al, 2007	Austrália	2/2	Vazquez L et al, 2005	Espanha	1/1
Kulendra et al, 2010	Inglaterra	1/1	Venugopal et al, 2021	India	1/1
Kyrmizakis et al, 2002	Grécia	1/1	Vetrone et al, 2006	Itália	1/1
Ladurner et al, 2003	Áustria	1/1	Wali et al, 2001	Omã	1/1
Liang et al, 2006	EUA	1/1	Wehl et al, 2002	Áustria	1/1
Lin et al, 2012	Taiwan	1/1	Zeddini et al, 2021	Tunísia	1/1

Série de casos					
Autores	Origem	Nº casos/N total	Autores	Origem	Nº casos/N total
Alabaz et al, 2021	Turquia	6/20	El-Mahallawy et al, 2016	Egito	1/5
Ammari et al, 2008	Tunísia	3/4	Fazeli et al et al, 2021	India	12/12
Ashkenazi-Hoffnung et al, 2020	Israel	1/4	Kaya et al, 2014	Turquia	9/16
Aslani et al, 2007	Irã	2/7	Manesh et al, 2016	India	9/12
Chopra et al, 2006	India	2/5	Nehara et al, 2021	India	1/5
Dhiwakar et al, 2003	India	8/9	Rassi et al, 2009	Líbano	4/4
El Zein et al, 2018	Líbano	4/20	Scheckenbach et al, 2010	Alemanha	4/5

Quadro 3 - Artigos excluídos por motivo "não disponível ou solicitado e não enviado".

Autores	Título	Ano	Motivo
Altini, C.	(18)F-FDG PET/CT contribution to diagnosis and treatment response of rhino-orbital-cerebral mucormycosis	2015	não disponível
Pácz, Z.	A case of healed orbito-facial mucormycosis with dental origin	2005	não disponível
Ashurov, Z.	[A case of rhinocerebral mucormycosis]	2008	não disponível
Paques, M.	Bilateral sino-orbital mucormycosis. A case report	2000	não disponível
Waizel-Haiat, S.	Chronic invasive rhinocerebral mucormycosis	2003	não disponível
Wu, X.	Clinical study on aggressive rhinocerebral mucormycosis	2008	não disponível
He, Y.	Concurrent mucormycosis in children with acute lymphoblastic leukemia at induced remission stage: two case report	2014	não disponível
Sellami-Boudawara, T.	Facial mucormycosis: observations from three cases	2002	não disponível
Macías Pingar rón, J.	Four patients with mucormycosis in a postoperative recovery unit	2004	não disponível
Mutsukura, K.	Garcin syndrome in a patient with rhinocerebral mucormycosis	2004	não disponível
Romero Aroca, P.	Long-term survival in rhino-mucormycosis after conservative treatment	2000	não disponível
Pino Rivero, V.	Maxillary fungal sinusitis by Zygomycetos. Report of a case in an immunocompetent patient	2004	não disponível
Trabelsi, A.	Mucormycosis and diabetes: three cases reported	2005	não disponível
Alvarez-Alvarez, C.	Mucormycosis caused by Rhizopus oryzae in a patient with atypical diabetes	2005	não disponível
Tristano, A.	Mucormycosis. Report of 3 cases	2002	não disponível
Csomor, J.	Mucormycosis	2004	não disponível
Cheng, Y.	Rhinocerebral mucormycosis caused by Rhizopus arrhizus var. tonkinensis	2017	não disponível
Knipping, S.	Painful unilateral proptosis	2011	não disponível
Hyvernát, H.	Rhino-cerebral mucormycosis complicated by intracerebral hemorrhage with favorable outcome	2000	não disponível
Tatar, E.	Rhino-orbital mucormycosis with orbital abscess: a case report	2011	não disponível
Djokic, M.	Rhino-orbital zygomycosis	2001	não disponível
Boukari, M.	Rhino-orbito-cerebral mucormycosis, a diagnostic and therapeutic emergency	2020	não disponível
Kara, M.	Rhino-orbito-cerebral mucormycosis: two case reports in the light of the literature	2015	não disponível

Derkaoui, A.	Rhino-orbito-cerebral mucormycosis	2012	não disponível
Mahi, M.	Rhino-orbito-cerebral mucormycosis	2002	não disponível
Trabelsi, S.	Rhino-orbito-cerebral mucormycosis	2013	não disponível
Makni, F.	Rhinocerebral mucormycosis: apropos of 4 new Tunisian cases	2001	não disponível
He, C.	Rhinocerebral mucormycosis: report of two cases	2010	não disponível
Peter, L.	Rhinocerebral mucormycosis	2005	não disponível
Monteagudo, M.	The 'black turbinate sign' in a case of rhinocerebral mucormycosis	2014	não disponível
Kida, M.	Two cases of mycoses associated with hematologic disease	2008	não disponível
Jensen, E.	Zygomycosis (mucormycosis) in patients with haematologic malignancy	2011	não disponível
Sivaramakrishnan, H.	A case of rhino-orbital cerebral mucormycosis with diabetic keto-acidosis	2008	não disponível
Seo, Y.	A case of rhino-orbital-cerebral mucormycosis successfully treated by surgical treatment and posaconazole	2016	não disponível
Tada, Y.	A case of rhinocerebral mucormycosis in a healthy individual	2006	não disponível
Cheng, Y.	A case report of huge fungal granuloma in deep maxillofacial region and review of the literature	2006	não disponível
Patel, N.	A Case Report of Mucormycosis with Palatal Ulcer: A Rare Clinical Dilemma	2018	não disponível
Bhadani, P.	A rare presentation of invasive rhino-orbital mucormycosis in an immunocompetent young girl: a case report	2007	não disponível
Ramanathan, S.	A Retrospective Analysis of Invasive Fungal Diseases (IFD) of the Central Nervous System in Children With Lymphoid Malignancies	2020	não disponível
Idris, F.	Acute invasive fungal sinusitis (Mucormycosis): Challenging presentation with cavernous sinus thrombosis and multiple cranial nerves palsy	2019	não disponível
Martínez-Lazcano, M.	Antifungal treatment with posaconazole and liposomal amphotericin B in patient with mucormycosis rhinosinusal	2015	não disponível
Lakatos, B.	Case of a diabetic man cured from rhinocerebral zygomycosis	2010	não disponível
Liu, S.	Clinical analysis of mucormycosis in 1 case	2008	não disponível
She, Y.	Clinical analysis on 6 cases of hematological patients with rhino-orbital-cerebral mucormycosis	2017	não disponível
Wu, D.	Clinical features of mucormycosis	2010	não disponível
Mithra, R.	Diabetes mellitus a major systemic contributor for invasive rhinomaxillary mucormycosis - A case report	2012	não disponível
Berczy, K.	Diagnostic problems of the mucormycosis of the maxillary sinus Case presentation	2017	não disponível
Safar, A.	Early identification of rhinocerebral mucormycosis	2005	não disponível
Wirths, S.	Invasive sinusitis after allogenic stem cell transplantation	2010	não disponível
Yadav, S.	Mucormycosis	2003	não disponível
Guevara, N.	Mucormycosis - Early diagnosis and treatment	2004	não disponível
Nirmala, S.	Mucormycosis associated with juvenile diabetes	2011	não disponível
Ali, S.	Mucormycosis causing palatal necrosis and orbital apex syndrome	2005	não disponível
Khattab, T.	Mucormycosis in children with acute lymphoblastic leukemia: Report of 5 cases	2009	não disponível
Shukla, A.	Central nervous system mycosis: analysis of 10 cases	2014	não disponível
Karakurum, B.	Mucormycosis presenting with painful ophthalmoplegia	2005	não disponível
Yadav, S.	Mucormycosis: A case series of patients admitted in non-covid-19 intensive care unit of a tertiary care center during the second wave	2021	não disponível
Davari, H.	Outcome of mucormycosis in liver transplantation: four cases and a review of literature	2003	não disponível
Srivastava, N.	Palatal Mucormycosis in An Infant	2015	não disponível
Talwalkar, P. G.	Rhino-oculo-cerebral mucormycosis in patients with type 2 diabetes mellitus	2009	não disponível

Bravo, T. C.	Rhino-ocular mucormycosis: Clinical-radiological association, histopathology and treatment	2007	não disponível
Suwan, Y.	Rhino-orbital fungal infection: two cases report	2012	não disponível
Ray, M.	Rhino-orbital mucormycosis in acute renal failure	2002	não disponível
Chandail, V.	Rhino-Orbital mucormycosis in an immunocompetent adult	2014	não disponível
Tai, L.	Rhino-orbital mucormycosis in immunocompetent patient	2012	não disponível
Alsubaie, M.	Rhino-orbital-cerebral mucormycosis causing orbital apex syndrome and blindness	2018	não disponível
Tilak, R.	Rhino-orbital-cerebral zygomycosis in a young boy: Case report	2012	não disponível
Raymundo, I.	Rhino-orbito-cerebral mucormycosis	2009	não disponível
Lone, P.	Rhino-orbito-cerebral mucormycosis: Magnetic resonance imaging	2015	não disponível
Javed, A. M.	Rhino-sino-orbito-cerebral mucormycosis, a case report and literature review	2011	não disponível
Eren, E.	Rhino-orbito-cerebral mucormycosis resistant to Amphotericin B: Two diabetic cases	2019	não disponível
Ghafoor, T.	Rhinocerebral mucormycosis	2004	não disponível
Ferguson, A. D.	Rhinocerebral mucormycosis acquired after a short course of prednisone therapy	2007	não disponível
Singh N	Rhinocerebral mucormycosis after liver transplantation	1995	não disponível
Ge, H.	Rhinocerebral mucormycosis caused by Rhizopus oryzae: A case report	2015	não disponível
Hiran, S.	Rhinocerebral mucormycosis in a patient of acute renal failure	2001	não disponível
Gessesse, M.	Rhinocerebral mucormycosis in an 11-year-old boy	2001	não disponível
Idoko, K.	Rhinocerebral mucormycosis in an inpatient with acquired immunodeficiency syndrome: A complication of therapy?	2011	não disponível
Valdez-Geraldo, C.	Rhinocerebral mucormycosis: A case report of an infant with diabetic ketoacidosis	2014	não disponível
Ercan, I.	Rhinocerebral mucormycosis: a report of two cases	2005	não disponível
Charfi, S.	Rhinocerebral mucormycosis: Anatomoclinical study of seventh cases	2008	não disponível
Köse, S.	Rhinocerebral mucormycosis: Case report	2011	não disponível
Tunuguntla, R.	Rhinocerebral mucormycosis: Common presentation of an uncommon and fatal condition	2009	não disponível
Muñoz del Castillo, F.	Rhinocerebral mucormycosis: differential diagnosis of invasive fungal sinusitis	2004	não disponível
Tagle, B.	Rhinocerebral zygomycosis (mucormycosis) with cutaneous and palatine affection	2002	não disponível
Rahim, N.	Rhinocerebral zygomycosis after liver transplantation: Therapeutic challenges in recipients treated for recurrent hepatitis C	2008	não disponível
Ikram, M.	Rhinocerebral zygomycosis in Pakistan: Clinical spectrum, management, and outcome	2011	não disponível
Battikh, R.	Rhinofacial mucormycosis: 3 Cases	2003	não disponível
Atilla, M.	Steroid induced rhinocerebral mucormycosis: Report of a case	2001	não disponível
Patricia Anitha, A.	Successful management of rhino-cerebral mucormycosis in a patient with diabetic ketoacidosis	2011	não disponível
Miladipour, A.	Successful treatment of mucormycosis after kidney transplantation	2008	não disponível
Kofteridis, D.	Successful treatment of rhinocerebral mucormycosis with liposomal amphotericin B and surgery in two diabetic patients with renal dysfunction	2003	não disponível
Chotmongkol, V.	Superior branch palsy of the oculomotor nerve caused by rhinocerebral mucormycosis	2001	não disponível
Baban, T.	Three cases of mucormycosis from the middle east: Different risk factors leading to different outcomes	2011	não disponível
Sungkanuparph, S.	Treatment of invasive fungal sinusitis with liposomal amphotericin B: A report of four cases	2001	não disponível

Leather, H.	Treatment of zygomycosis with posaconazole in a patient with acute myeloid leukemia	2005	não disponível
Al-Rawee, R.	Worth of time challenge and multi disciplinary team in rhino maxillary mucormycosis mortality detracton: Longitudinal study in al-salam teaching hospital	2019	não disponível
Cruz Hernández, V.	Zygomycosis rhinosinusal-orbital. Therapeutic failure with amphotericin and posaconazole response. Case report and literature review	2012	não disponível
Georgala, A.	Zygomycosis in the immunocompromised patient: A case report	2006	não disponível
Baradkar V	Fatal rhino-orbito-cerebral infection caused by Saksenaea vasiformis in an immunocompetent individual: first case report from India	2008	não disponível
Sridhara S	Mucormycosis in immunocompetent individuals: an increasing trend	2005	não disponível
Giudice G	Rhinocerebral Mucormycosis with Orosinusal Involvement: Diagnostic and Surgical Treatment Guidelines	2016	não disponível
Khan A	T cell non-Hodgkin's lymphoma with colesional mucormycosis presenting as palatal perforation: A case report	2012	não disponível

Quadro 4- Artigos excluídos por motivo "artigos de opinião ou revisão com outra PICO".

Autores	Título	Ano	Motivo
Thakar, A.	"Black fungus": a perspective on the coronavirus disease 2019 (COVID-19)-associated rhino-orbital mucormycosis epidemic in India	2021	opinião
Vaughan, C.	A meta-analysis of survival factors in rhino-orbital-cerebral mucormycosis-has anything changed in the past 20 years?	2018	revisão
Jeong, W.	Contemporary management and clinical outcomes of mucormycosis: A systematic review and meta-analysis of case reports	2019	revisão
Chegini, Z.	Epidemiology, clinical features, diagnosis and treatment of cerebral mucormycosis in diabetic patients: A systematic review of case reports and case series	2020	revisão
Roilides, E.	Invasive zygomycosis in neonates and children	2009	revisão
Singh, A.	Mucormycosis in COVID-19: A systematic review of cases reported worldwide and in India	2021	revisão
Vaezi, A.	Mucormycosis in Iran: a systematic review	2016	revisão
Adegbola, S.	Rhinocerebral mucormycosis	2009	revisão
Ramphul K	Rising concerns of Mucormycosis (Zygomycosis) among COVID-19 patients	2021	revisão
Dehority, W.	Zygomycetes infections in pediatric hematology oncology patients: a case series and review of the literature	2009	revisão

Quadro 5 - Artigos excluídos por motivo "Outra PICO - agente etiológico".

Autores	Título	Ano	Motivo
Bamba, S.	A case of rhinofacial entomophthoromycosis in Soudano-Sahelian tropical climate in Burkina Faso	2017	outro agente etiológico
Gupta, N.	Breakthrough mucormycosis after voriconazole use in a case of invasive fungal rhinosinusitis due to Curvularia lunata	2017	outro agente etiológico
Xess, I.	Evidence implicating Thamnostylum lucknowense as an etiological agent of rhino-orbital mucormycosis	2012	outro agente etiológico
Ghabrial, R.	Invasive Fungal Sinusitis Presenting as Acute Posterior Ischemic Optic Neuropathy	2018	outro agente etiológico
Miguita e Souza, J.	Rhino facial zygomycosis: case report	2014	outro agente etiológico
Tănase, A.	Rhino-cerebral zygomycosis after allogeneic transplant: case report and literature review	2011	outro agente etiológico
Sörensen, J.	Rhinocerebral zygomycosis in a young girl undergoing allogeneic stem cell transplantation for severe aplastic anaemia	2006	outro agente etiológico

Ryan, M.	Rhinocerebral zygomycosis in childhood acute lymphoblastic leukaemia	2001	outro agente etiológico
Kumar, A.	Rhinoentomophthoromycosis caused by Conidiobolous coronatus in a diabetic patient: The importance of species identification	2013	outro agente etiológico
Bhat, R.	Rhinoentomophthoromycosis with mutilation	2010	outro agente etiológico
Agrawal, S.	Rhinoentomophthoromycosis: a rare case report	2013	outro agente etiológico
Bhatia, N.	Rhinoentomophthoromycosis: Rarity revisited	2010	outro agente etiológico
Moisés-Hernández, J.	Rhinofacial conidiobolomycosis, two cases in Mexican patients from rural and urban backgrounds	2021	outro agente etiológico
Cao C	Rhinofacial entomophthoromycosis	2018	outro agente etiológico
Bhalla, S.	Rhinofacial entomophthoromycosis: A rare fungal infection in an adolescent boy	2015	outro agente etiológico
Kofteridis, D.	Successful treatment of rhinocerebral mucormycosis with liposomal amphotericin B and surgery in two diabetic patients with renal dysfunction	2003	outro agente etiológico
Menon, S.	Rhinofacialentomophthoromycosis	2018	outro agente etiológico
Mohammed, S.	Sino-oral zygomycosis due to Absidia corymbifera in a patient with acute leukemia	2004	outro agente etiológico
Chander, J.	Sudden vision loss caused by rhino-orbital zygomycosis in diabetic patients: case series	2011	outro agente etiológico
Orji, F.	Unusual facial mutilation due to rhinoentomophthoromycosis	2012	outro agente etiológico
Michael, R.	Unusual presentation of entomophthoromycosis	2009	outro agente etiológico
Sörensen, J.	Rhinocerebral zygomycosis in a young girl undergoing allogeneic stem cell transplantation for severe aplastic anaemia	2006	outro agente etiológico
Ryan, M.	Rhinocerebral zygomycosis in childhood acute lymphoblastic leukaemia	2001	outro agente etiológico

Quadro 6 - Artigos excluídos por motivo "Outra PICO - outra forma clínica de mucormicose".

Autores	Título	Ano	Motivo
Rodríguez Pérez, M.	Mucormycosis with no previous immune compromise in the resuscitation unit	2012	outra forma clínica de mucormicose
Brandão, A.	[Zygomycosis following liver transplantation in adults: report of three cases]	2003	outra forma clínica de mucormicose
Engle, K.	A case of a Rhizopus infection in a patient with diabetes and fear	2021	outra forma clínica da mucormicose
Alvernia, J.	A successful combined endovascular and surgical treatment of a cranial base mucormycosis with an associated internal carotid artery pseudoaneurysm	2009	outra forma clínica de mucormicose
Christy, M.	Appearance of a rapidly expanding facial eschar in a severely injured trauma patient	2012	outra forma clínica de mucormicose
Andrey, D.	Cerebral Rhizomucor Infection Treated by Posaconazole Delayed-Release Tablets in an Allogeneic Stem Cell Transplant Recipient	2017	outra forma clínica de mucormicose
Razem, B.	Chronical rhino-orbital mucormycosis in an immunocompetent host: A case report	2021	outra forma clínica de mucormicose
Kermani, W.	ENT mucormycosis. Report of 4 cases	2016	outra forma clínica de mucormicose

Huang, J.	Extensive maxillary sequestration resulting from mucormycosis	2005	outra forma clínica de mucormicose
Benites, B.	Extensive Oral Mucormycosis in a Transplanted Patient	2017	outra forma clínica de mucormicose
Dave, S.	Facial cutaneous mucormycosis in a full-term infant	2008	outra forma clínica de mucormicose
Vasiwala, R.	Facial nerve palsy as an unusual presentation of orbital apex syndrome	2021	outra forma clínica de mucormicose
Kang, S.	Fatal breakthrough mucormycosis in an acute myelogenous leukemia patient while on posaconazole prophylaxis	2015	outra forma clínica de mucormicose
Gholinejad Ghadi, N.	Fulminant mucormycosis of maxillary sinuses after dental extraction inpatients with uncontrolled diabetic: Two case reports	2018	outra forma clínica de mucormicose
Schauwvlieghe, A.	High-dose posaconazole forazole-resistant aspergillosis and other difficult-to-treat mould infections	2020	outra forma clínica de mucormicose
Mitra, K.	Infected with mold! Zygomycosis: a case report	2014	outra forma clínica de mucormicose
De Yao, J.	Infrequent presentations of mucormycosis in patients with myelodysplastic syndrome and acute leukemia: case series and review of literature	2011	outra forma clínica de mucormicose
Adelson, R.	Invasive fungal adenoiditis	2006	outra forma clínica de mucormicose
Ganesh, K.	Invasive fungal diseases in renal transplantation - Case series	2021	outra forma clínica de mucormicose
Trabelsi, H.	Invasive fungal infections in renal transplant recipients: About 11 cases	2013	outra forma clínica de mucormicose
Chopra, H.	Invasive rhino-orbital fungal sinusitis following dental manipulation	2009	outra forma clínica de mucormicose
Saran, S.	Maxillary mucormycosis causing oroantral fistula in a young female	2019	outra forma clínica de mucormicose
Pandey, A.	Maxillary osteomyelitis by mucormycosis: Report of four cases	2011	outra forma clínica de mucormicose
Khan, Z.	Mucor circinelloides as a cause of invasive maxillofacial zygomycosis: An emerging dimorphic pathogen with reduced susceptibility to posaconazole	2009	outra forma clínica de mucormicose
Dojcinovic, I.	Mucormycosis: serious complication of high-dose corticosteroid therapy for traumatic optic neuropathy	2008	outra forma clínica de mucormicose
Aftandilian, C.	Mucormycosis diagnosed during induction chemotherapy in five pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia	2019	outra forma clínica de mucormicose
Vijayabala, G.	Mucormycosis in a diabetic ketoacidosis patient	2013	outra forma clínico de mucormicose
Nogueira, E.	Mucormycosis may mimic disease relapse in Wegener's granulomatosis	2010	outra forma clínica de mucormicose
Park, Y.	Mucormycosis originated total maxillary and cranial base osteonecrosis: a possible misdiagnosis to malignancy	2021	outra forma clínica de mucormicose
Kindo, A.	Multiple discharging sinuses: an unusual presentation caused by Absidia corymbifera	2007	outra forma clínica de mucormicose
Abuzayed, B.	Neuronavigation-guided endoscopic endonasal resection of extensive skull base mucormycosis complicated with cerebral vasospasm	2014	outra forma clínica de mucormicose
Danneels, P.	On the Nose: Disseminated Mucormycosis	2018	outra forma clínica de mucormicose
Cheong, H.	Oral mucormycosis in patients with haematologic malignancies in a bone marrow transplant unit	2017	outra forma clínica de mucormicose
Amanati, A.	Orbital mucormycosis in immunocompetent children; review of risk factors, diagnosis, and treatment approach	2020	outra forma clínica de mucormicose

Bhatt, H.	Orbito Cerebral mucormycosis and intracranial haemorrhage: A role for caution with steroids in suspected giant cell arteritis	2018	outra forma clínica de mucormicose
Akhrass, F.	Palatal mucormycosis in patients with hematologic malignancy and stem cell transplantation	2011	outra forma clínica de mucormicose
Rutar, T.	Periorbital Zygomycosis (Mucormycosis) Treated With Posaconazole	2006	outra forma clínica de mucormicose
Calcagno, A.	Posaconazole cerebrospinal concentrations in an HIV-infected patient with brain mucormycosis	2011	outra forma clínica de mucormicose
Ferguson, T.	Posaconazole treatment for Apophysomyces elegans rhino-orbital zygomycosis following trauma for a male with well-controlled diabetes	2007	outra forma clínica de mucormicose
Lee, H.	Posaconazole treatment in Korea: Single-center experience over 5 years	2013	outra forma clínica de mucormicose
Jabur, W.	Post dialysis Rhino cerebral Mucormycosis	2006	outra forma clínica de mucormicose
Chawla, B.	Primary orbital mycosis in immunocompetent infants	2011	outra forma clínica de mucormicose
Bongiovanni, M.	Prolonged survival of an HIV-infected subject with severe lymphoproliferative disease and rhinocerebral mucormycosis	2007	outra forma clínica de mucormicose
Hirabayashi, K.	Retrobulbar Injection of Amphotericin B for Orbital Mucormycosis	2017	outra forma clínica de mucormicose
Erami, M.	Rhinocerebral mucormycosis due to Rhizopus oryzae in a diabetic patient: A case report	2013	outra forma clínica de mucormicose
Mane, R.	Rhinocerebral mucormycosis presenting as oroantral fistula	2012	outra forma clínica de mucormicose
Kawahara, Y.	Rhinocerebral Mucormycosis with Temporal Artery Thrombosis in an Adolescent Following HLA-haploidentical Stem Cell Transplantation	2018	outra forma clínica de mucormicose
Kumar, N.	Rhinocerebral Mucormycosis with Top of Basilar Artery Syndrome	2016	outra forma clínica de mucormicose
Isgrò, G.	Rhinocerebral zygomycosis: An unusual dramatic presentation in a paediatric cardiac patient without risk factors	2016	outra forma clínica de mucormicose
Honeybul, S.	Skull vault destruction after rhinocerebral mucormycosis	2012	outra forma clínica de mucormicose
Dadhich, A.	Unusual presentation of mucormycosis mimicking a localised sino-orbital pathology	2021	outra forma clínica de mucormicose
Beaver, R.	Use of topical amphotericin in a case of refractory sino-orbital angioinvasive mucormycosis	2021	outra forma clínica de mucormicose
Parkyn, T.	Zygomycosis in relapsed acute leukaemia	2000	outra forma clínica de mucormicose
Eickhardt S	A non-fatal case of invasive zygomycete (Lichtheimia corymbifera) infection in an allogeneic haematopoietic cell transplant recipient	2013	outra forma clínica de mucormicose
Reich, P.	Saksenaeva vasiformis Orbital Cellulitis in an Immunocompetent Child Treated with Posaconazole	2018	outra forma clínica de mucormicose
Fatemizadeh R	Rhizopus Infection in a Preterm Infant: A Novel Use of Posaconazole	2020	outra forma clínica de mucormicose
El-Cheikh J	Successful treatment of severe aplastic anemia with syngeneic stem cell transplantation in the setting of active disseminated mucormycosis	2019	outra forma clínica de mucormicose
Vigouroux S	Zygomycosis after prolonged use of voriconazole in immunocompromised patients with hematologic disease: attention required	2005	outra forma clínica de mucormicose
Stark, D	Rhizopus microsporus var. rhizopodiformis sinus-orbital zygomycosis in an immunosuppressed patient: successful treatment with posaconazole after a complicated clinical course	2007	outra forma clínica de mucormicose

Quadro 7 - Artigos excluídos por motivo " Outra PICO - avaliação radiológica ".

Autores	Título	Ano	Motivo
Droll, A.	Cerebral mucormycosis in a patient with myelodysplastic syndrome taking corticosteroids	2004	avaliação radiológica somente
Mangal, R.	Covid-19 associated rhino-orbito-cerebral mucormycosis: Clinical profile and imaging spectrum	2021	avaliação radiológica somente

Quadro 8 - Artigos excluídos por motivo " Outra PICO - co-infecção ".

Autores	Título	Ano	Motivo
Zaballos, P.	Fulminant rhinocerebral mucormycosis	2003	co-infecção
Shand, J.	Invasive fungal infection of the midfacial and orbital complex due to <i>Scedosporium apiospermum</i> and mucormycosis	2004	co-infecção
Piccin, A.	Invasive rhino-maxillary mucormycosis diagnosed before HSCT	2008	co-infecção
Castillo, L.	Longterm survival in acute rhinocerebral mucormycosis with giant cell arteritis and foreign body granulomas	2001	co-infecção
Fahimzad, A.	Necrosis of nasal cartilage due to mucormycosis in a patient with severe congenital neutropenia due to HAX1 deficiency	2008	co-infecção
Godinho, G.	Orbital Apex Syndrome due to Orbital Mucormycosis after Teeth Infection: A Successful Case Report	2021	co-infecção
Galasso, S.	Palpebral ptosis, fixed mydriasis and exophthalmos: an uncommon presentation of new diabetes mellitus	2013	co-infecção
Yassin, M.	Rhino-orbital zygomycosis secondary to <i>Rhizopus oryzae</i> in a renal transplant recipient successfully treated with liposomal amphotericin B	2008	co-infecção
Cano, P.	Rhinocerebral mucormycosis complicated by bacterial brain abscess	2010	co-infecção
Lerchenmüller, C.	Rhinocerebral zygomycosis in a patient with acute lymphoblastic leukemia	2001	co-infecção
Ameen, M.	The emergence of mucormycosis as an important opportunistic fungal infection: Five cases presenting to a tertiary referral center for mycology	2007	co-infecção
Cherfan, C.	Unilateral proptosis in a 60-year-old man	2011	co-infecção
Cornu M	Successful outcome of disseminated mucormycosis in a 3-year-old child suffering from acute leukaemia: The role of isavuconazole? A case report	2018	co-infecção
Garner D	Investigation and management of an outbreak of mucormycosis in a paediatric oncology unit	2018	co-infecção
Thomas L	Mucormycosis in a 40-year-old woman with diabetic ketoacidosis	2020	co-infecção
Ganesan, P	Early onset sinonasal mucormycosis during induction therapy of acute lymphoblastic leukemia: good outcome without surgical intervention	2009	co-infecção

Quadro 9 - Artigos excluídos por motivo "Outra PICO - tratamento com outro medicamento exclusivamente".

Autores	Título	Ano	Motivo
Yang, G.	A case of rhinocerebral zygomycosis caused by <i>Rhizopus arrhizus</i>	2006	Tratamento com fluconazol
Hadzri, M	Invasive rhinocerebral mucormycosis with orbital extension in poorly- controlled diabetes mellitus	2009	Tratamento não padrão
Rashid M	Mucormycosis: a devastating fungal infection in diabetics	2005	Tratamento com traconazole

Quadro 10 - Artigos excluídos por motivo "Outra PICO - outros motivos".

Autores	Título	Ano	Motivo
Celis-Aguilar, E.	An emergent entity: Indolent mucormycosis of the paranasal sinuses. A multicenter study	2019	Tratamento cirúrgico
Doty, C.	Mucormycosis manifesting as proptosis and unilateral blindness	2000	Treated for bacterial causes (cefuroxime)

Kahana, A.	Use of radiopaque intraorbital catheter in the treatment of sino-orbito-cranial mucormycosis	2007	técnica + irrigação local
Vyzantiadis T	Rhino-cerebral zygomycosis resistant to antimycotic treatment: a case report	2009	caso de resistência à anfob
Hosseini S	Rhinocerebral mucormycosis: pathways of spread	2005	não avaliou medicação
Jensen T	Successful Treatment of Rhino-Orbital-Cerebral Mucormycosis in a Child with Leukemia	2017	Terapia intratecal
Kasapoglu, F.	Acute invasive fungal rhinosinusitis: evaluation of 26 patients treated with endonasal or open surgical procedures	2010	Tratamento cirúrgico
Kulkarni, N.	Rhinocerebral mucormycosis: An analysis of probable mode of spread and its implication in an early diagnosis and treatment	2005	Não clínico
el-cheikh	Successful treatment of severe aplastic anemia with syngeneic stem cell transplantation in the setting of active disseminated mucormycosis	219	Terapia intratecal

Quadro 11 - Artigos excluídos por motivo "idioma não inglês ou espanhol".

Autores	Título	Ano	Motivo
Shi, G.	Clinical analyses of the diagnosis and treatment of invasive fungal rhinosinusitis: report of 14 cases	2016	idioma chinês
Galli, J.	Difficulties in the clinical, radiological and therapeutic evaluation of the initial stage of mucormycosis of the rhinosinus	2000	idioma italiano
Sudhoff, H.	Foudroyant rhinocerebral zygomycosis	2003	idioma alemão
Hahn, U.	Fulminant invasive fungal sinusitis in immunosuppressed hosts -- pathognomic presentation in MRI	2004	idioma alemão
Jäggle, C.	Fulminant process of an orbital Mucoracea infection	2009	idioma alemão
Volkenstein, S.	Mucormycosis in paranasal sinuses	2009	idioma alemão
Eicken, Jv	Potentially fatal orbital disorder	2004	idioma alemão
Zhang, H.	Rhino-orbito-cerebral mucormycosis: report of 9 cases	2014	idioma chinês
Salami, A.	Sinonasal mucormycosis revealed by a necrotic velar ulceration	2015	idioma francês
Mori, T.	Zygomycosis: two case reports and review of reported cases in the literature in Japan	2003	idioma chinês
Başak, P.	A case of mucormycosis presented with oral ulcers	2009	idioma alemão
Cui, S.	Clinical features of rhinocerebral mucormycosis with cranial nerves involvement: report of 8 cases	2021	idioma chinês
Chrenková, V.	Invasive mucormycosis in pediatric hematology patients - Single-center experience from 2005-2010	2012	idioma russo
Báčová, E.	Invasive rhino-orbito-cerebral mucormycosis in pediatric patient with acute leukemia	2020	idioma tcheco
Báčová, E.	Invazívna rino-orbito-cerebrálna forma mukormykózy u detskej pacientky s akútnou leukémiou	2020	idioma tcheco
Zbiba, W.	Ophthalmoplegia complicating sino-orbital mucormycosis	2018	idioma francês
Ferchichi, L.	Rhinocerebral mucormycosis in four diabetics	2006	idioma francês
Demiroğlu, Y.	Rhinocerebral mucormycosis treated with posaconazole: A case report	2010	idioma turco
Akpınar E	A case of small cell lung cancer associated with invasive zygomycosis	2014	idioma turco

Quadro 12 - Artigos excluídos por motivo "dados incompletos".

Autores	Título	Ano	Motivo
Pénicaud, M.	Fungal sinusitis: report of two cases of indolent form of fungus usually invasive, up treatment and care	2013	dados incompletos
Chadli-Chaieb, M.	Mucormycosis in the diabetic patient	2005	dados incompletos

del Río Pérez, O.	Mucormycosis: a classical infection with a high mortality rate. Report of 5 cases	2001	datos incompletos
Gredilla, I.	A case of rhino-orbito-cerebral mucormycosis in a non-diabetic HIV patient with metabolic acidosis	2013	datos incompletos
Ramesh, S.	A rare case report of successfully managed Rhinocerebral mucormycosis	2017	datos incompletos
Gupta, D.	A rare entity to major outbreak: a case report on mucormycosis	2021	datos incompletos
Kasapoglu, F.	Acute invasive fungal rhinosinusitis: evaluation of 26 patients treated with endonasal or open surgical procedures	2010	datos incompletos
Mekonnen, Z.	Acute Invasive Rhino-Orbital Mucormycosis in a Patient With COVID-19-Associated Acute Respiratory Distress Syndrome	2021	datos incompletos
Geyman, L.	Acute-Onset Visual Acuity Loss in a Man With Advanced Diabetes Mellitus	2020	datos incompletos
Bienfang, D.	An 80-year-old woman with sudden unilateral blindness	2002	datos incompletos
University of South Alabama Headache Center	An alarming triad: Diabetes, facial pain, and evidence of infection	2004	datos incompletos
Sahota, R	Rhinocerebral Mucormycosis: Report of a Rare Case	2017	datos incompletos
Kubica, P.	An unusual case of actinomucor elegans: A challenging diagnosis	2020	datos incompletos
Fu, K.	Basilar artery territory stroke secondary to invasive fungal sphenoid sinusitis: A case report and review of the literature	2015	datos incompletos
Nelwan, E.	Black Fungus Complicated with COVID-19 in a Man with Underlying Non-Hodgkin's Lymphoma	2021	datos incompletos
Scharf, J.	Chronic rhizopus invasive fungal rhinosinusitis in an immunocompetent host	2004	datos incompletos
González-Ramos, M.	Clinical experience with posaconazole in patients with invasive mucormycosis: a case series	2008	datos incompletos
Xipell, M.	Clinical features and outcome in patients with mucormycosis in a tertiary hospital (2012-2016)	2018	datos incompletos
Camara-Lemarroy, C.	Clinical features and outcome of mucormycosis	2014	datos incompletos
Shrestha, O.	Covid-19 associated Mucormycosis: A case report	2021	datos incompletos
Rabagliati, R.	Covid-19-associated mold infection in critically ill patients, Chile	2021	datos incompletos
Kang, J.	Dark necrotic mucosa in sinonasal mucormycosis	2016	datos incompletos
Alfishawy, M.	Diabetes mellitus and Coronavirus Disease (Covid-19) Associated Mucormycosis (CAM): A wake-up call from Egypt	2021	datos incompletos
Turunc, T.	Eleven cases of mucormycosis with atypical clinical manifestations in diabetic patients	2008	datos incompletos
Chitsaz, S.	Extensive sino-orbital zygomycosis after heart transplantation: a case report	2009	datos incompletos
Berdouk, S.	Fatal orbital cellulitis with intracranial complications: A case report	2018	datos incompletos
Abela, L.	Fatal outcome of rhino-orbital-cerebral mucormycosis due to bilateral internal carotid occlusion in a child after hematopoietic stem cell transplantation	2013	datos incompletos
Chaudhry, A.	Fatal rhino-orbito-cerebral mucormycosis in a patient with liver disease	2011	datos incompletos

Schütz, P.	Fatal rhino-orbito-cerebral zygomycosis caused by Apophysomyces elegans in a healthy patient	2006	datos incompletos
Farooq, A.	Fungal orbital cellulitis: Presenting features, management and outcomes at a referral center	2015	datos incompletos
Pinto, M.	Hyperglycemic hyperosmolar state and rhino-orbital mucormycosis	2011	datos incompletos
Raab, P.	Imaging Patterns of Rhino-Orbital-Cerebral Mucormycosis in Immunocompromised Patients: When to Suspect Complicated Mucormycosis	2017	datos incompletos
Ashour, M.	Imaging spectrum of acute invasive fungal rhino-orbital-cerebral sinusitis in COVID-19 patients: A case series and a review of literature	2021	datos incompletos
Ketenci, I.	Indolent mucormycosis of the sphenoid sinus	2005	datos incompletos
Allam, S.	Invasive mucormycosis in a renal transplant recipient	2020	datos incompletos
Chaaban, M.	Invasive mucormycosis in an immunocompetent patient with allergic fungal rhinosinusitis	2013	datos incompletos
Hadzri, M.	Invasive rhinocerebral mucormycosis with orbital extension in poorly-controlled diabetes mellitus	2009	datos incompletos
Mulki, R.	Lethargy and vision loss: successful management of rhinocerebral mucormycosis	2016	datos incompletos
Tarani, L.	Long-term posaconazole treatment and follow-up of rhino-orbital-cerebral mucormycosis in a diabetic girl	2009	datos incompletos
Viterbo, S.	Management and outcomes of three cases of rhinocerebral mucormycosis	2011	datos incompletos
Lam, S.	Management of bilateral rhino-orbital cerebral mucormycosis	2019	datos incompletos
Levinsen, M.	Medical and surgical treatment of rhino-orbital-cerebral mucormycosis in a child with leukemia	2021	datos incompletos
Bhansali, A.	Mucor endophthalmitis	2001	datos incompletos
Sen, M.	Mucor in a Viral Land: A Tale of Two Pathogens	2021	datos incompletos
Bethge, W.	Mucormycosis in patients with hematologic malignancies: an emerging fungal infection	2005	datos incompletos
Arana, C.	Mucormycosis associated with COVID-19 in two kidney transplant patients	2021	datos incompletos
Ramírez, C.	Mucormycosis in a patient with methimazole-induced agranulocytosis. A case report	2009	datos incompletos
Zaki, S.	Mucormycosis in Cairo, Egypt: review of 10 reported cases	2014	datos incompletos
Shakir, M.	Mucormycosis in a patient with COVID-19 with uncontrolled diabetes	2021	datos incompletos
Ribeiro, L.	Mucormycosis in Mato Grosso, Brazil: a case reports, caused by Rhizopus microsporus var. oligosporus and Rhizopus microsporus var. rhizopodiformis	2012	datos incompletos
Däbritz, J.	Mucormycosis in paediatric patients: Demographics, risk factors and outcome of 12 contemporary cases	2011	datos incompletos
Abbas, Z.	Mucormycosis in patients with complicated cirrhosis	2007	datos incompletos
Godara, S.	Mucormycosis in renal transplant recipients: predictors and outcome	2011	datos incompletos
Plewes, K.	Severe falciparum malaria complicated by prolonged haemolysis and rhinomaxillary mucormycosis after parasite clearance: A case report	2015	datos incompletos
Metzen, D.	Mucormycosis of the head and neck	2012	datos incompletos

González Ballester, D.	Mucormycosis of the head and neck: report of five cases with different presentations	2012	datos incompletos
Velepic, M.	Mucormycosis of the nasal ala in a leukemic (M7 AML) child. Is surgery of the nasal defect indicated?	2012	datos incompletos
Ferguson, B. J.	Mucormycosis of the nose and paranasal sinuses	2000	datos incompletos
Čolović, N.	Mucormycosis of the paranasal sinuses in a patient with acute myeloid leukemia	2016	datos incompletos
Berktaş, B.	Mucormycosis Presented with Facial Pain in a Renal Transplant Patient: A Case Report	2019	datos incompletos
Jayachandran, S.	Mucormycosis presenting as palatal perforation	2006	datos incompletos
Mandegari, E.	Mucormycosis rhinosinusitis at diagnosis of acute lymphoblastic leukemia: Diagnostics and management challenges in a low-middle-income country	2015	datos incompletos
Werthman-Ehrenreich, A.	Mucormycosis with orbital compartment syndrome in a patient with COVID-19	2021	datos incompletos
Quah, W.	Orbital apex syndrome: An unusual complication of invasive mucormycosis	2018	datos incompletos
Songu, M.	Orbital exenteration: A dilemma in mucormycosis presented with orbital apex syndrome	2008	datos incompletos
Moraru, R.	Palatal necrosis in an AIDS patient: a case of mucormycosis	2000	datos incompletos
Marom, T.	Posaconazole for bone-invading rhinomaxillary mucormycosis	2009	datos incompletos
Effat, K. G.	Pott's puffy tumour caused by mucormycosis	2005	datos incompletos
Zanation, A.	Ptosis, erythema, and rapidly decreasing vision	2013	datos incompletos
De Leonardis, F.	Recurrent rhino-ocular-cerebral mucormycosis in a leukemic child: A case report and review of pediatric literature	2015	datos incompletos
Vyzantiadis, T.	Rhino-cerebral zygomycosis resistant to antimycotic treatment: A case report	2009	datos incompletos
Masmoudi, M.	Rhino-orbital cerebral mucormycosis in a child with type 1 diabetes: A case report	2021	datos incompletos
Gelston, C.	Rhino-orbital mucormycosis causing cavernous sinus and internal carotid thrombosis treated with posaconazole	2007	datos incompletos
Hejny, C.	Rhino-orbital mucormycosis in a patient with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and neutropenia	2001	datos incompletos
Zhang, J.	Rhino-orbital mucormycosis treated successfully with posaconazole without exenteration	2013	datos incompletos
Rahman, A.	Rhino-orbital mucormycosis in a non-immunocompromised patient	2013	datos incompletos
Goel, A.	Rhino-orbital zygomycosis in a patient with pregnancy related liver disease and multi-organ failure	2011	datos incompletos
Chen, I.	Rhino-orbital-cerebral mucormycosis	2019	datos incompletos
Safi, M.	Rhino-orbital-cerebral mucormycosis (ROCM) and associated cerebritis treated with adjuvant retrobulbar amphotericin B	2020	datos incompletos
Andreani, G.	Rhino-orbital-cerebral mucormycosis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and isavuconazole therapeutic drug monitoring during intestinal graft versus host disease	2019	datos incompletos
Vallverdú Vidal, M.	Rhino-orbital-cerebral mucormycosis in a critically ill patient	2017	datos incompletos
Koc, Z.	Rhino-orbital-cerebral mucormycosis with different cerebral involvements: Infarct, hemorrhage, and ophthalmoplegia	2007	datos incompletos

Zaldivar, R.	Rhino-orbital-cerebral mucormycosis: a lethal complication of body dysmorphic disorder	2009	datos incompletos
Baradkar, V.	Rhino-orbito-cerebral infection due to Rhizopus in a diabetic patient	2010	datos incompletos
Al Hassan, F.	Rhino-orbito-cerebral mucormycosis in patients with uncontrolled diabetes: A case series	2020	datos incompletos
Santos Gorjón, P.	Rhino-orbito-cerebral mucormycosis, a retrospective study of 7 cases	2010	datos incompletos
Jeevanan, J.	Rhino-orbito-cerebral mucormycosis: a treatment dilemma	2006	datos incompletos
Zafar, S.	Rhino-orbito-cerebral mucormycosis: recovery against the odds	2017	datos incompletos
Haliloglu, N.	Rhino-orbito-cerebral mucormycosis: report of two cases and review of the literature	2008	datos incompletos
Nithyanandam, S.	Rhino-orbito-cerebral mucormycosis. A retrospective analysis of clinical features and treatment outcomes	2003	datos incompletos
García-Covarrubias, L.	Rhino-orbitocerebral mucormycosis attributable to Apophysomyces elegans in an immunocompetent individual: case report and review of the literature	2001	datos incompletos
DNS, V.	Rhinocerebral maxillary mucormycosis: A palatal ulcer	2020	datos incompletos
Mertens, A.	Rhinocerebral Mucormycosis	2018	datos incompletos
Yeo, C.	Rhinocerebral mucormycosis after functional endoscopic sinus surgery: A case report	2018	datos incompletos
Magri, C.	Rhinocerebral mucormycosis complicated by diabetes insipidus: A case report and literature review	2010	datos incompletos
Simmons, J.	Rhinocerebral mucormycosis complicated by internal carotid artery thrombosis in a pediatric patient with type 1 diabetes mellitus: A case report and review of the literature	2005	datos incompletos
Ibrahim, M. a	Rhinocerebral mucormycosis in a 12-year-old girl	2009	datos incompletos
Popa, G.	Rhinocerebral mucormycosis in a child with acute lymphoblastic leukemia: A case report	2008	datos incompletos
Gupta, S.	Rhinocerebral mucormycosis in a covid-19 patient from nepal: A case report	2021	datos incompletos
Tryfon, S.	Rhinocerebral mucormycosis in a patient with latent diabetes mellitus: A case report	2002	datos incompletos
Artal, R.	Rhinocerebral mucormycosis: Report on eight cases	2010	datos incompletos
García-Martínez, J.	Rhinocerebral zygomycosis caused by Saksenae vasiformis in a diabetic patient	2008	datos incompletos
di Coste, A.	Rhinocerebral zygomycosis with pansinusitis in a 14-year-old girl with type 1 diabetes: a case report and review of the literature	2013	datos incompletos
Islam, M. N	Rhinocerebral zygomycosis: an increasingly frequent challenge: update and favorable outcomes in two cases	2007	datos incompletos
Azarpira, N.	Rhinomaxillary mucormycosis in a renal transplant recipient: Case report	2012	datos incompletos
Manrique, K.	Rhinomucormycosis and type 1 diabetes mellitus	2013	datos incompletos
Ilharco, M.	Rhinoorbital mucormycosis in the immunocompetent: Experience with Isavuconazole	2019	datos incompletos
Martín-Moro, J.	Rhinoorbitocerebral mucormycosis: a case report and literature review	2008	datos incompletos
Prasad, K.	Role of early diagnosis and multimodal treatment in rhinocerebral mucormycosis: Experience of 4 cases	2012	datos incompletos

Deyo, J.	Salvage Treatment of Mucormycosis Post-Liver Transplant With Posaconazole During Sirolimus Maintenance Immunosuppression	2017	datos incompletos
Kim, I.	Serous retinal detachment in a patient with rhino-orbital mucormycosis	2001	datos incompletos
Manji, F.	Severe facial necrosis in a type 1 diabetic patient secondary to mucormycosis masquerading as an internal maxillary artery occlusion: A case report	2019	datos incompletos
Nakazato, T.	Sinonasal zygomycosis in a patient with myelodysplastic syndrome following non-myeloablative allogeneic peripheral blood stem cell transplantation	2007	datos incompletos
Lionakis, M.	Sinus zygomycosis in a patient receiving voriconazole prophylaxis	2005	datos incompletos
Stevens, P.	Sinusitis, periorbital edema, and ocular proptosis	2005	datos incompletos
Chari, A.	Sphenoidal mucormycosis associated with large B-cell lymphoma: case report and literature review	2021	datos incompletos
Al Barbarawi, M.	Successful Management of a Unique Condition of Isolated Intracranial Mucormycosis in an Immunocompetent Child	2015	datos incompletos
Gallet, P.	Successful management of rhinosinusial zygomycosis in a renal transplant recipient	2011	datos incompletos
Kebudj, R.	Successful outcome of mucormycosis in a child with acute lymphoblastic leukemia	2020	datos incompletos
Ojeda-Diezbarroso, K.	Successful posaconazole salvage therapy for rhinocerebral mucormycosis in a child with leukemia. Review of the literature	2019	datos incompletos
Barg, A.	Successful treatment of invasive mucormycosis with isavuconazole in pediatric patients	2018	datos incompletos
Jiménez, C.	Successful treatment of mucor infection after liver or pancreas-kidney transplantation	2002	datos incompletos
Lin, C.	Successful treatment of mucormycosis infection after liver transplantation: report of a case and review of the literature	2011	datos incompletos
Benachinmardi, K.	Successful treatment of primary cerebral mucormycosis: Role of microbiologist	2016	datos incompletos
Almannai, M.	Successful treatment of rhino-orbital mucormycosis with posaconazole and hyperbaric oxygen therapy	2013	datos incompletos
Timóteo, C.	Survival Without Neurological Impairment of a Patient With Rhino-Orbito-Cerebral Zygomycosis	2016	datos incompletos
Abu El-Naaj, I.	The surgical management of rhinocerebral mucormycosis	2013	datos incompletos
Mutchnick, S.	To exenterate or not? An unusual case of pediatric rhinocerebral mucormycosis	2015	datos incompletos
Larsen, K.	Unexpected expansive paranasal sinus mucormycosis	2003	datos incompletos
Hanse, M.	Unilateral palsy of all cranial nerves (Garcin syndrome) in a patient with rhinocerebral mucormycosis	2003	datos incompletos
Pan A.	Mucormycosis in a patient with AIDS receiving systemic steroids	2013	datos incompletos
Severo, L.	Zygomycosis: A report of eleven cases and a review of the Brazilian literature	2002	datos incompletos
Ramírez, C.	Case report of mucormycosis in a patient with secondary methimazole-induced agranulocytosis	2009	datos incompletos
Kazak E	A mucormycosis case treated with a combination of caspofungin and amphotericin B	2013	datos incompletos
Wu V	Deferoxamine-related fatal nasal-orbital-cerebral mucormycosis	2006	datos incompletos
Khosravi M	Ear and Face Mucormycosis	2021	datos incompletos

Jha R	Intracranial hypertension: An unusual presentation of mucormycosis in a kidney transplant recipient	2013	dados incompletos
Hamilton J	Management of CNS mucormycosis in the pediatric patient	2003	dados incompletos
Arana C	Mucormycosis associated with COVID-19 in two kidney transplant patients	2021	dados incompletos
Pamidimukkala U	Mucormycosis due to Apophysomyces species complex- 25 years' experience at a tertiary care hospital in southern India	2020	dados incompletos
Ribeiro E.	Mucormycosis in acute myeloid leukaemia	2013	dados incompletos
Mignogna M	Mucormycosis in immunocompetent patients: a case-series of patients with maxillary sinus involvement and a critical review of the literature	2011	dados incompletos
Brown, R.	A 59-year-old diabetic man with unilateral visual loss and oculomotor-nerve palsy	2001	dados incompletos
Revannavar, S.	COVID-19 triggering mucormycosis in a susceptible patient: a new phenomenon in the developing world?	2021	dados incompletos
Sethi, H.	COVID-19-associated rhino-orbital mucormycosis (CAROM)—a case report	2021	dados incompletos
Chen, Y.	Rapidly progressive rhino-orbito-cerebral mucormycosis in a patient with type 2 diabetes: A case report	2017	dados incompletos
DiBartolo, M.	Rhino-orbital-cerebral mucormycosis (ROCM): a comprehensive case review	2011	dados incompletos
Mirfazaelian, H.	A man with black-brown nasal discharge	2018	dados incompletos
Melson, M.	An orbital mass in a 5-year-old girl	2014	dados incompletos
Onyango, J.	Rhinocerebral mucormycosis: Case report	2002	dados incompletos
Vogt N	Epileptic seizures and rhinocerebral mucormycosis during blinatumomab treatment in a patient with biphenotypic acute leukemia	2017	dados incompletos

Quadro 13 - Artigos excluídos por motivo "sem dados individuais".

Autores	Título	Ano	Motivo
Al-Obaidi, M.	A Comparative Analysis of Mucormycosis in Immunosuppressed Hosts Including Patients with Uncontrolled Diabetes in the Southwest United States	2021	sem dados individuais
Patel, A.	A multicentre observational study on the epidemiology, risk factors, management and outcomes of mucormycosis in India	2020	sem dados individuais
Prakash, H.	A prospective multicenter study on mucormycosis in India: epidemiology, diagnosis, and treatment	2019	sem dados individuais
Bala, K.	A prospective study of mucormycosis in north India: Experience from a tertiary care hospital	2015	sem dados individuais
Gode, S.	Acute invasive fungal rhinosinusitis: Survival analysis and the prognostic indicators	2015	sem dados individuais
Hanba, C.	An investigation of operative outcomes: Pediatric invasive fungal sinusitis	2017	sem dados individuais
Dave, T.	Clinical Presentations, Management and Outcomes of Rhino-Orbital-Cerebral Mucormycosis (ROCM) Following COVID-19: A Multi-Centric Study	2021	sem dados individuais
Sims, C.	Contemporary Treatment and Outcomes of Zygomycosis in a Non-oncologic Tertiary Care Center	2007	sem dados individuais
Gupta, R.	COVID-19 associated mucormycosis: A Descriptive Multisite Study from India	2021	sem dados individuais

Dubey, S.	COVID-19 associated rhino-orbital-cerebral mucormycosis: An observational study from Eastern India, with special emphasis on neurological spectrum	2021	sem dados individuais
Chamilos, G.	Delaying amphotericin B-based frontline therapy significantly increases mortality among patients with hematologic malignancy who have zygomycosis	2008	sem dados individuais
Jeong, S.	Delaying diagnostic procedure significantly increases mortality in patients with invasive mucormycosis	2015	sem dados individuais
Mishra, Y.	Diabetes, COVID 19 and mucormycosis: Clinical spectrum and outcome in a tertiary care medical center in Western India	2021	sem dados individuais
Abdolizadeh, P.	Diabetic versus non-diabetic rhino-orbito-cerebral mucormycosis	2020	sem dados individuais
Kurosawa, M.	Epidemiology and treatment outcome of invasive fungal infections in patients with hematological malignancies	2012	sem dados individuais
Nashibi, R.	Epidemiology and treatment outcome of mucormycosis in Khuzestan, Southwest of Iran	2017	sem dados individuais
Thammahong, A.	Epidemiology of mucormycosis in a Thai tertiary-care hospital, King Chulalongkorn Memorial Hospital, Bangkok, during 2006 to 2016	2019	sem dados individuais
Sen, M.	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	sem dados individuais
Neofytos, D.	Epidemiology, outcomes, and mortality predictors of invasive mold infections among transplant recipients: A 10-year, single-center experience	2013	sem dados individuais
Samarei, R.	Evaluation of 30 cases of mucormycosis at a university hospital in Iran	2017	sem dados individuais
Cheema, S.	Five cases of rhinocerebral mucormycosis	2007	sem dados individuais
Rüping, M.	Forty-one recent cases of invasive zygomycosis from a global clinical registry	2010	sem dados individuais
Barrak, H. A.	Hard palate perforation due to mucormycosis: Report of four cases	2007	Sem dados individuais
Trief, D.	Invasive fungal disease of the sinus and orbit: A comparison between mucormycosis and Aspergillus	2016	sem dados individuais
Raizada, N.	Invasive fungal rhinosinusitis in patients with diabetes	2018	sem dados individuais
Chen, C.	Invasive fungal sinusitis in patients with hematological malignancy: 15 years experience in a single university hospital in Taiwan	2011	sem dados individuais
Muggeo, P.	Invasive mucormycosis in children with cancer: A retrospective study from the Infection Working Group of Italian Pediatric Hematology Oncology Association	2019	sem dados individuais
Pana, Z.	Invasive mucormycosis in children: An epidemiologic study in European and non-European countries based on two registries	2016	sem dados individuais
Adulkar, N.	Invasive sino-orbital fungal infections in immunocompetent patients: a clinico-pathological study	2019	sem dados individuais
Chakrabarti, A.	Invasive zygomycosis in India: Experience in a tertiary care hospital	2009	sem dados individuais
Durand, M.	Isavuconazole Treatment of Invasive Fungal Sinusitis: A Post Hoc Analysis of the SECURE and VITAL Trials	2021	sem dados individuais
Vironneau, P.	Local control of rhino-orbito-cerebral mucormycosis dramatically impacts survival	2014	sem dados individuais
John, N.	Management of sinonasal mucormycosis at a tertiary care center: Our experience	2019	sem dados individuais
Kumari, A.	Management outcomes of mucormycosis in COVID-19 patients: A preliminary report from a tertiary care hospital	2021	sem dados individuais
Hammond, S.	Mortality in hematologic malignancy and hematopoietic stem cell transplant patients with mucormycosis, 2001 to 2009	2011	sem dados individuais
Llorente, A.	Mortality risk factors in patients with zygomycosis: A retrospective and multicentre study of 25	2011	sem dados individuais
Selarka, L.	Mucormycosis and COVID-19: An epidemic within a pandemic in India	2021	sem dados individuais

Patel, A.	Mucormycosis at a tertiary care centre in Gujarat, India	2017	sem dados individuais
Bonifaz, A.	Mucormycosis at a tertiary-care center in Mexico. A 35-year retrospective study of 214 cases	2021	sem dados individuais
Priya, P.	Mucormycosis in a tertiary care center in south india: A 4-year experience	2020	sem dados individuais
Elitzur, S.	Mucormycosis in children with haematological malignancies is a salvageable disease: a report from the Israeli Study Group of Childhood Leukemia	2020	sem dados individuais
Miller, M.	Mucormycosis in Hematopoietic Cell Transplant Recipients and in Patients with Hematological Malignancies in the Era of New Antifungal Agents	2021	sem dados individuais
Claustre, J.	Mucormycosis in intensive care unit: surgery is a major prognostic factor in patients with hematological malignancy	2020	sem dados individuais
Pakdel, F.	Mucormycosis in patients with COVID-19: A cross-sectional descriptive multicentre study from Iran	2021	Sem dados individuais
Stemler, J.	Mucormycosis in the Middle East and North Africa: Analysis of the FungiScope® registry and cases from the literature	2020	sem dados individuais
Kara, I.	Mucormycosis-associated fungal infections in patients with haematologic malignancies	2009	Sem dados individuais
Vaid, N.	Mucormycosis: A retrospective study	2005	Sem dados individuais
Petrikkos, G.	Mucormycosis: Ten-Year Experience at a Tertiary-Care Center in Greece	2003	Sem dados individuais
Tiraboschi, I.	Mucormycosis. An emergent mycosis	2012	Sem dados individuais
Patel, A.	Multicenter Epidemiologic Study of Coronavirus Disease-Associated Mucormycosis, India	2021	Sem dados individuais
Bakshi, S.	Nasal mucormycosis: Our experience with 24 cases	2020	Sem dados individuais
Tarabishy, A.	Ocular complications in patients with lung transplants	2011	Sem dados individuais
Nagendran, S.	Orbital exenteration: The 10-year Massachusetts Eye and Ear Infirmary experience	2016	Sem dados individuais
Kashkouli, M.	Outcomes and factors affecting them in patients with rhino-orbito-cerebral mucormycosis	2019	sem dados individuais
Madney, Y.	Overview and outcome of mucormycosis among children with cancer: Report from the Children's Cancer Hospital Egypt	2019	sem dados individuais
Bonifaz, A.	Palatal zygomycosis: Experience of 21 cases	2008	sem dados individuais
Otto, W.	Pediatric Mucormycosis: A 10-Year Systematic Review of Reported Cases and Review of the Literature	2019	sem dados individuais
Jestin, M.	Poor outcome associated with mucormycosis in critically ill hematological patients: results of a multicenter study	2021	sem dados individuais
Greenberg, R.	Posaconazole as salvage therapy for zygomycosis	2006	sem dados individuais
van Burik, J.	Posaconazole is effective as salvage therapy in zygomycosis: a retrospective summary of 91 cases	2006	sem dados individuais
Lehrnbecher, T.	Posaconazole salvage treatment in paediatric patients: A multicentre survey	2010	sem dados individuais
Sharma, S.	Post coronavirus disease mucormycosis: a deadly addition to the pandemic spectrum	2021	sem dados individuais
Shoham, S.	Primary treatment of zygomycosis with liposomal amphotericin B: Analysis of 28 cases	2010	sem dados individuais
Green, K.	Prognostic factors in the outcome of invasive fungal sinusitis in a pediatric population	2016	sem dados individuais
Kontoyiannis, D.	Prospective antifungal therapy (PATH) alliance®: Focus on mucormycosis	2014	sem dados individuais
Koehler, P.	Quantifying guideline adherence in mucormycosis management using the EQUAL score	2020	sem dados individuais
Bhadada, S.	Rhino-orbital-cerebral mucormycosis in type 1 diabetes mellitus	2005	sem dados individuais
Toumi, A.	Rhino-orbito-cerebral mucormycosis: Five cases	2012	sem dados individuais

Arora, R.	Rhino-orbito-cerebral-mucormycosis during the covid-19 second wave in 2021 – a preliminary report from a single hospital	2021	sem dados individuais
Giudice, G.	Rhinocerebral mucormycosis with orosinus involvement: Diagnostic and surgical treatment guidelines	2016	sem dados individuais
Nezafati, S.	Rhinocerebral mucormycosis, risk factors and the type of oral manifestations in patients referred to a University Hospital in Tabriz, Iran 2007-2017	2018	sem dados individuais
Jung, S.	Rhinocerebral Mucormycosis: Consideration of prognostic factors and treatment modality	2009	sem dados individuais
Mohindra, S.	Rhinocerebral mucormycosis: The disease spectrum in 27 patients	2007	sem dados individuais
Bhanuprasad, K.	Risk factors associated with the mucormycosis epidemic during the COVID-19 pandemic	2021	sem dados individuais
Hong, H.	Risk factors for mortality in patients with invasive mucormycosis	2013	sem dados individuais
Abidi, M.	Stability in the cumulative incidence, severity and mortality of 101 cases of invasive mucormycosis in high-risk patients from 1995 to 2011: A comparison of eras immediately before and after the availability of voriconazole and echinocandin-amphotericin combination therapies	2014	sem dados individuais
Bayram, N.	Susceptibility of severe COVID-19 patients to rhino-orbital mucormycosis fungal infection in different clinical manifestations	2021	sem dados individuais
Stull, K.	Use of Antifungals and Outcomes Among Inpatients at Risk of Invasive Aspergillosis or Mucormycosis in the USA: A Retrospective Cohort Study	2019	sem dados individuais
Schalk, E.	Zygomycoses in patients with acute leukaemia	2006	sem dados individuais
Skiada, A.	Zygomycosis in Europe: Analysis of 230 cases accrued by the registry of the European Confederation of Medical Mycology (ECMM) Working Group on Zygomycosis between 2005 and 2007	2011	sem dados individuais
Almyroudis, N.	Zygomycosis in solid organ transplant recipients in a tertiary transplant center and review of the literature	2006	sem dados individuais
Srikanth V	Cranio-facial mucormycosis—the plastic surgeon’s perspective	2019	sem dados individuais
Corzo-León D	Diabetes mellitus as the major risk factor for mucormycosis in Mexico: Epidemiology, diagnosis, and outcomes of reported cases	2018	sem dados individuais
Rothe, K.	Clinical and microbiological features and outcomes of mucormycosis in critically ill patients	2021	sem dados individuais
Vehreschild, J.	Mucormycosis treated with posaconazole: review of 96 case reports	2013	sem dados individuais
Martínez-Herrera, E.	Rhinocerebral mucormycosis to the rise? The impact of the worldwide diabetes epidemic	2021	sem dados individuais

Quadro 14 - Artigos excluídos por motivo " duplicado".

Autores	Título	Ano	Motivo
Rodriguez, D.	A tip from the nose: Rhinocerebral mucormycosis in a patient with alcoholic liver cirrhosis and cocaine abuse, an uncommon association	2017	duplicado
Al Akhrass, F.	Palatal mucormycosis in patients with hematologic malignancy and stem cell transplantation	2011	duplicado
Kumar Gupta, S.	Rhinocerebral Mucormycosis in a COVID-19 Patient from Nepal: A Case Report	2021	duplicado

Quadro 15 - Artigos excluídos por motivo "desenho de estudo inadequado".

Autores	Título	Ano	Motivo
Martínez-Girón, R.	Patient with nasal congestion, purulent discharge, facial pain and hyposmia	2020	caso quiz
Herbrecht, R.	Treatment of 21 cases of invasive mucormycosis with amphotericin B colloidal dispersion	2001	estudos fase I e II de anfo coloidal

Quadro 16 - Artigos excluídos por motivo " outro protocolo de tratamento".

Autores	Título	Ano	Motivo
Alrefai, A.	Against all odds: Surviving rhino-orbital-cerebral mucormycosis: A case report	2012	outro protocolo de tratamento
Trasmonte, M	Association of topical amphotericin B lipid complex treatment to standard therapy for rhinomaxillary mucormycosis after liver transplantation: a case report	2012	outro protocolo de tratamento
Salehi, M.	Combination antifungal therapy without craniotomy in an immunocompromised patient with rhino-orbito-cerebral mucormycosis: A case report	2020	outro protocolo de tratamento
Bengel, D.	Early diagnosis of rhinocerebral mucormycosis by cerebrospinal fluid analysis and determination of 16s rRNA gene sequence	2007	outro protocolo de tratamento
Vos, F.	Eye for an eye: Near-fatal outcome of fungal infection in a young, diabetic girl	2018	outro protocolo de tratamento
Chow, V.	Invasive rhino-orbito-cerebral mucormycosis in a diabetic patient - The need for prompt treatment	2015	outro protocolo de tratamento
Wall, G.	Mucormycosis in a crohn's disease patient treated with infliximab	2009	outro protocolo de tratamento
Di Carlo, P.	Multimodal surgical and medical treatment for extensive rhinocerebral mucormycosis in an elderly diabetic patient: A case report and literature review	2014	outro protocolo de tratamento
Dworsky, Z.	Multimodal Treatment of Rhinocerebral Mucormycosis in a Pediatric Patient With Relapsed Pre-B Acute Lymphoblastic Leukemia	2018	outro protocolo de tratamento
Yadav, S.	Rhino-orbital mucormycosis-A case report	2010	outro protocolo de tratamento
Jain, S.	Rhinocerebral mucormycosis with isolated sixth nerve palsy in an immunocompetent patient	2011	outro protocolo de tratamento
von Bonin, M.	Rhinocerebral zygomycosis and subsequent treatment decisions in a young patient with AML	2009	outro protocolo de tratamento
Ervens, J.	Successful isavuconazole salvage therapy in a patient with invasive mucormycosis	2014	outro protocolo de tratamento

Quadro 17 - Caracterização dos casos incluídos nos estudos.

Autor	Idade	Sexo	Doenças	Local	Diagnóstico	Espécie	Tempo entre início dos sintomas e terapia antifúngica	Medicamento (dose)	Tempo de tratamento	Terapia inicial combinada	Tempo de terapia combinada	Troca de antifúngico inicial	Acrescimento de antifúngico	Tempo de tratamento 2	Motivo	Cirurgia (debridamento)	Desfecho	Sobrevivida
Zeddini A[1]	53	M	Diabetes, Outra imunossupressão (Doença Renal Crônica)	Seios da face, palato, SNC	Exame direto, Cultura, Histopatológico	Rhizopus	-	Desoxicolato (1,5)	84	-	-	-	-	-	-	Cirurgia (debridamento) seios da face	Cura	30 dias e 90 dias
Lmekki S[2]	60	M	Diabetes	Seios da face, palato, Órbita/olhos	Cultura, Histopatológico	Rhizopus	-	Desoxicolato (1,5)	1	-	-	-	-	-	-	Cirurgia (debridamento) seios da face	Óbito	
Nieto-Ríos JF[3]	33	M	Transplante renal, Terapia com corticóides	Seios da face, palato, Órbita/olhos, SNC	Cultura, Histopatológico	Mucor	-	Lipossomal	42	-	-	Posaconazol (800)	-	180	Descalonamento	Cirurgia (debridamento) SNC + seios da face + enucleação	Cura	30 dias e 90 dias
Righi E[4]	41	M	Leucemia mielóide aguda, Transplante medula (HSCT), Terapia com corticóides	Seios da face, palato	Cultura, Histopatológico	Cunninghamella	12	Lipossomal (4)	42	-	-	-	-	-	-	Cirurgia (debridamento) seios da face	Cura	30 dias e 90 dias

Uraguchi K[5]	70	M	Diabetes, Leucemia Mieloide aguda, Outra imunossupressão (Doença Renal Crônica)	Seios da face, SNC	Histopatológico	Sem espécie	1	Lipossomal 2,5 (6 dias) + 5,0 (10 dias) + 10 (42 dias)	58	-	-	-	-	-	-	Cirurgia (debridamento) seios da face	Óbito	30 dias	
Gumral R[6]	40	M	Leucemia linfóide aguda	Seios da face, Órbita/olhos	Exame direto, Cultura	Rhizopus	10	Lipossomal (10)	-	-	-	-	-	-	-	Cirurgia (debridamento) seios da face	Cura	30 dias e 90 dias	
Mohammadi F[7]	59	M	Terapia com corticóides, Covid19	Seios da face, Órbita/olhos, SNC	Exame direto, Cultura	Rhizopus	-	Lipossomal (3)	7	-	-	-	-	-	-	Cirurgia (debridamento) seios da face	Óbito		
Giglio M[8]	57	F	Diabetes	Seios da face, Órbita/olhos, SNC	Exame direto, Cultura	Rhizopus	7	Desoxicolato (1)	2	-	-	-	-	-	-	-		Óbito	
Lin SY[9]	65	M	Diabetes, Cirrose hepática	Seios da face	Histopatológico	Sem espécie	17	Desoxicolato (1)	10	-	-	Lipossomal (3)	-	40	Toxicidade renal	Cirurgia (debridamento) seios da face	Cura	30 dias e 90 dias	
Turan MN[10]	54	M	Diabetes, Transplante renal, Terapia com corticóides	Seios da face, SNC	Cultura	Rhizopus	4	Lipossomal (5)	13	-	-	-	-	-	-	-		Óbito	

Frantzeska ki F[11]	67	F	Outra imunossupre ssão (paciente crítico)	Seios da face, palato	Histopatol ógico	Sem espécie	-	Lipossom al (4)	3	-	-	-	-	-	-	-	Óbito	
Avelar Rodriguez D[12]	28	M	Cirrose hepática, Terapia com corticóides, Outra imunossupre ssão (paciente crítico)	Seios da face	Histopatol ógico	Sem espécie	1	Lipossom al (3)	2	-	-	-	-	-	-	-	Óbito	
Andres U[13]	68	M	Diabetes, Outra imunossupre ssão (neo próstata)	Seios da face, Órbita/olhos	Histopatol ógico	Sem espécie	-	Lipossom al (5)	21	-	-	Posacona zol (1200)	-	60	Toxicidade renal	Cirurgia (debridamen to) seios da face	Cura	30 dias e 90 dias
Gargouri M[14]	52	F	Diabete	Seios da face, cerebro	Histopatol ógico e cultura	Rhizpus spp	-	Desoxicol ato (1)	90	-	-	-	Caspofun gina	81	Sem resposta clínica	Cirurgia de seios da face	Cura	30 e 90 dias
Sharma R[15]	45	M	Diabetes	Seios da face, Órbita/olhos	Histopatol ógico	Sem espécie	11	Desoxicol ato (1)	3	-	-	Lipossom al (4), Caspofun gina	-	14	Toxicidade renal	Cirurgia (debridamen to) seios da face	Cura parcial	30 dias
Gupta N[16]	38	M	Diabetes	Seios da face, palato, Órbita/olhos	Exame direto, Cultura	Sem espécie	10	Lipossom al (5)	-	-	-	Posacona zol	-	180	Outra	Cirurgia (debridamen to) seios da face	Cura	30 dias e 90 dias

Shinde RV[17]	55	M	Diabete	Seios da face, órbita	Exame direto, cultura e histopatológico	Rhizopus spp	8	Desoxicolato (1)	-	-	-	-	-	-	-	Cirurgia ocular	Óbito	
Song Y[18]	89	M	Diabetes, Outra imunossupressão (neo próstata)	Seios da face, palato, Órbita/olhos	Histopatológico	Sem espécie	9	Desoxicolato	3	-	-	-	-	-	-	-	Óbito	
Ramos A[19]	32	F	Transplante de fígado, Terapia com corticóides	Seios da face	Cultura	Rhizopus	1	Lipossomal (10)	1	-	-	-	-	-	-	-	Óbito	
Tabarsi P[20]	50	F	Diabetes, Terapia com corticóides, Covid19	Seios da face, palato, Órbita/olhos	Exame direto, Cultura	Rhizopus	5	Lipossomal	28	-	-	-	-	-	-	Cirurgia (debridamento) seios da face	Cura	30 dias
Aydogdu I[21]	27	M	Leucemia linfóide aguda	Seios da face, Órbita/olhos	Histopatológico	Sem espécie	3	Lipossomal (1)	5	-	-	-	-	-	-	-	Óbito	
Wali Y[22]	6	M	Leucemia linfóide aguda	Seios da face, Órbita/olhos	Cultura	Lichthemia	1	Desoxicolato (1)	10	-	-	Lipossomal (6)	-	40	Sem resposta clínica, Toxicidade renal	Cirurgia (debridamento) seios da face	Cura	30 dias e 90 dias

Mohammadi R[23]	27	F	Diabetes	Seios da face, palato	Cultura	Rhizopus	-	Desoxicolato (1,5)	14	-	-	-	-	-	-	Cirurgia (debridamento) seios da face	Cura	30 dias e 90 dias
Mohammadi R	59	M	Diabetes	Seios da face, Órbita/olhos, SNC	Cultura	Rhizopus	-	Desoxicolato (1)	-	-	-	Posaconazol (5)	-	14	Toxicidade renal	Cirurgia (debridamento) enucleação + seios	Cura	30 dias e 90 dias
Mohammadi R	45	M	Diabetes	Seios da face, Órbita/olhos, SNC	Histopatológico	Sem espécie	-	Desoxicolato (1)	40	-	-	-	Posaconazol (5)	15	Sem resposta clínica	Cirurgia (debridamento) enucleação + seios	Cura	30 dias
Dimaka K[24]	85	M	Diabetes	Seios da face, palato	Histopatológico	Sem espécie	180	Lipossomal (5)	21	-	-	Posaconazol (1200)	-	14	-	-	Cura parcial	30 dias e 90 dias
Merchant S[25]	52	M	HIV	Seios da face e palato	Histopatológico e cultura	Rhizopus spp	17	Lipossomal (7)	7	-	-	Posaconazol (800)	-	270	Toxicidade renal	Cirurgia de seios da face	Cura	30 e 90 dias
Mardani M[26]	55	M	Diabetes	Seios da face, Órbita/olhos, SNC	Histopatológico	Sem espécie	5	Desoxicolato (1,5)	1	-	-	Lipossomal (7)	-	15	Toxicidade renal	Cirurgia (debridamento) seios da face	Cura	30 dias e 90 dias
El Zein [27]	40	M	Diabetes	Seios da face	Cultura	Rhizopus	-	Lipossomal (7)	25	-	-	Posaconazol (800)	-	NR	-	Cirurgia (debridamento) seio + orbito	Cura	30 dias e 90 dias

El Zein	27	M	Leucemia lieloide aguda	Seios da face	Cultura	Lichthemia	-	Lipossom al (7)	25	-	-	-	-	-	-	Cirurgia (debridamen to) não relatado local	Cura	30 dias
El Zein	70	M	Diabetes, Leucemia lieloide aguda	Seios da face, Órbita/olhos , SNC	Cultura	Mucor	-	Lipossom al (7)	25	-	-	-	-	-	-	Cirurgia (debridamen to) não relatado local	Óbito	30 dias
El Zein	19	M	Leucemia lieloide aguda	Seios da face, Órbita/olhos	Cultura	Mucor	-	Lipossom al (7)	25	-	-	Posacona zol (800)	--	NR	-	Cirurgia (debridamen to) não relatado local	Cura	30 dias e 90 dias
Deboni MCZ[28]	65	M	-	Seios da face, Órbita/olhos	Histopatol ógico	Sem espécie	12	Desoxicol ato (0,5)	60	-	-	-	-	-	-	Cirurgia (debridamen to) seios da face	Cura	-
Alabaz D[29]	8	M	Leucemia linfóide aguda	Seios da face, SNC	Histopatol ógico	Sem espécie	-	Lipossom al (7)	60	-	-	Posacona zol	-	150	-	Cirurgia (debridamen to) não relatado local	Óbito	-
Alabaz D	5	M	Leucemia linfóide aguda	Seios da face, palato	Histopatol ógico	Sem espécie	-	Lipossom al	163	-	-	Posacona zol	-	1560	-	Cirurgia (debridamen to) não relatado local	Cura	30 dias e 90 dias
Alabaz D	12	M	Leucemia linfóide aguda	Seios da face, palato	Histopatol ógico	Sem espécie	-	Lipossom al, Itraconaz ol	34	-	-	-	Itraconaz ol	-	-	-	Cura	30 dias

Alabaz D	7	F	Transplante de pulmão, Outra imunossupressão (Fanconi aplastic anemia e chronic renal failure)	Seios da face, palato, Órbita/olhos	Histopatológico	Sem espécie	-	Lipossomal	29	Lipossomal + Voriconazol	29	-	-	-	-	Cirurgia (debridamento) não relacionado local	Óbito	
Alabaz D	16	M	Outra imunossupressão (primitive neuroectodermal tumor)	Seios da face	Histopatológico	Sem espécie	-	Lipossomal	21	-	-	Posaconazol	-	150	-	Cirurgia (debridamento) não relacionado local	Cura	30 dias e 90 dias
Alabaz D	16	F	Diabetes, Outra imunossupressão (hiperglicemia)	Seios da face, SNC	Histopatológico	Sem espécie	-	Lipossomal	44	-	-	Posaconazol	-	43	-	-	Cura	30 dias e 90 dias
Mastroiani A[30]	68	M	Imunocompetente	Seios da face e órbita	Histopatológico	-	-	Lipossomal (3)	-	-	-	-	-	-	-	Cirurgia de seios da face	Cura	30 e 90 dias
Crisan AM[31]	24	M	Leucemia linfóide aguda, Transplante medula (HSCT)	Órbita/olhos	Exame direto	Sem espécie	-	Lipossomal	33	-	-	-	-	-	-	Cirurgia (debridamento) seios da face	Cura	30 dias e 90 dias

Arce-Salinas [32]	36	F	Terapia com corticóides, Outra imunossupressão (Lupus)	Seios da face, SNC	Cultura	Rhizopus	2	Desoxicolato	21	-	-	-	-	-	-	-	Óbito	-
Palou E [33]	56	M	Diabetes, Terapia com corticóides, Covid19	Seios da face	Cultura	Mucor	105	Desoxicolato (4)	18	-	-	Lipossomal (3)	-	14	Sem resposta clínica	Cirurgia (debridamento) seios da face	Cura	30 dias e 90 dias
Dökmetaş H [34]	38	F	Diabetes	Seios da face, Órbita/olhos	Cultura	Rhizomucor	-	Lipossomal (4)	70	-	-	Lipossomal (1)	-	60	-	Cirurgia (debridamento) seio + orbito	Cura	30 dias e 90 dias
O'Neill, B [35]	55	M	Outra imunossupressão (AVC e hipertensão)	Seios da face, palato, Órbita/olhos	Histopatológico	Sem espécie	7	Desoxicolato (1)	9	-	-	Lipossomal	-	51	Toxicidade renal	Cirurgia (debridamento) seio + orbito	Cura	30 dias e 90 dias
Shigemura, T [36]	27	F	Leucemia linfoide aguda, Transplante medula (HSCT), Terapia com corticóides	Seios da face, Órbita/olhos, SNC	Cultura	Rhizopus	14	Lipossomal (10)	10	-	-	-	-	-	-	-	Óbito	-
Imbernon A [37]	65	M	Diabete, obesidade	Seios da face, palato e órbita	Cultura	Rhizopus spp	-	Lipossomal (5)	25	-	-	-	Caspofungina e posaconazol	146	Sem resposta clínica	Cirurgia de seios da face	Cura	30 e 90 dias

Kok, J[38]	66	M	Diabetes, Outra imunossupressão (Doença Renal Crônica)	Seios da face	Cultura	-	NR	Lipossomal (5)	7	-	-	Posaconazol (800)	-	112	Toxicidade renal	Cirurgia (debridamento) seios da face	Cura	30 dias e 90 dias
Kok, J	45	F	Diabetes, Transplante renal, Terapia com corticóides	Seios da face	Cultura	Rhizopus	14	Lipossomal (5)	7	lipossomal (5) + posaconazol (800)	150	-	-	-	-	-	Cura	30 dias e 90 dias
Scheckenbach, K[39]	69	M	Diabetes, Cirrose hepática	Seios da face, Órbita/olhos	Histopatológico	Sem espécie	-	Desoxicolato	14	-	-	-	-	-	-	Cirurgia (debridamento) seio + orbito	Óbito	
Scheckenbach, K	75	M	Diabetes, Síndrome Mielodisplásica	Seios da face, Órbita/olhos, SNC	Histopatológico	Sem espécie	-	Lipossomal	120	-	-	-	-	-	-	Cirurgia (debridamento) seio + orbito	Óbito	
Scheckenbach, K	77	F	Leucemia linfóide Crônica	Seios da face, Órbita/olhos	Histopatológico	Sem espécie	-	Desoxicolato	60	-	-	-	-	-	-	Cirurgia (debridamento) seio + orbito	Óbito	
Scheckenbach, K	65	M	Diabetes	Seios da face	Histopatológico	Sem espécie	-	Desoxicolato	60	-	-	Posaconazol	-	NR	Toxicidade renal, Toxicidade hepática	Cirurgia (debridamento) seios da face	Cura	30 dias e 90 dias
Kaya O[40]	34	F	Diabetes	Seios da face, Órbita/olhos	Histopatológico	Sem espécie	-	Desoxicolato (1)	8	-	-	Lipossomal (5)	-	84	-	Cirurgia (debridamento) não	Óbito	

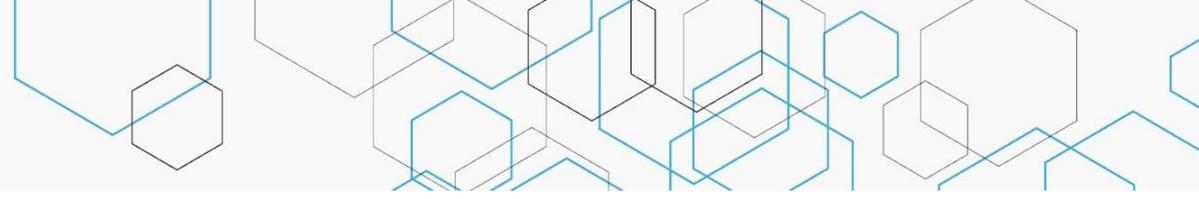
																, SNC		relatado local	
Kaya O	64	F	Diabetes	Seios da face, Órbita/olhos, SNC	Cultura	Rhizopus	-	Desoxicolato (1)	7	-	-	-	-	-	-	Cirurgia (debridamento) não relatado local	Óbito		
Kaya O	50	F	Diabetes, Terapia com corticóides	Seios da face, Órbita/olhos, SNC	Histopatológico	Sem espécie	-	Desoxicolato (1)	23	-	-	Lipossomal (10)	-	30	-	Cirurgia (debridamento) não relatado local	Óbito		
Kaya O	37	M	Diabetes, Leucemia mielóide aguda, Terapia com corticóides	Seios da face, Órbita/olhos	Histopatológico	Sem espécie	-	Desoxicolato (1)	4	-	-	Lipossomal (5)	-	32	-	Cirurgia (debridamento) não relatado local	Óbito		
Kaya O	62	F	Diabetes, Terapia com corticóides	Seios da face, Órbita/olhos, SNC	Cultura	Mucor	-	Desoxicolato (1)	1	-	-	Lipossomal (5)	-	179	-	Cirurgia (debridamento) não relatado local	Cura	30 dias e 90 dias	
Kaya O	61	F	Diabetes	Seios da face, Órbita/olhos, SNC	Cultura	Mucor	-	Desoxicolato (1)	6	-	-	Lipossomal (5)	-	93	-	Cirurgia (debridamento) não relatado local	Cura	30 dias e 90 dias	
Kaya O	22	F	Outra doença hematológica (anemia)	Seios da face, Órbita/olhos	Histopatológico	Sem espécie	-	Desoxicolato (1)	8	-	-	Complexo lipídico (5)	-	49	-	-	Cura	30 dias e 90 dias	

Kaya O	55	M	Diabetes, Cirrose hepática	Seios da face, Órbita/olhos, SNC	Cultura	Rhizopus	-	Lipossomal	12	-	-	-	-	-	-	Cirurgia (debridamento) não relatado local	Óbito	
Kaya O	63	M	Diabetes, Outra imunossupressão (Doença Renal Crônica)	Seios da face, Órbita/olhos	Histopatológico	Sem espécie	-	Desoxicolato (1)	1	-	-	Lipossomal (5)	-	24	-	Cirurgia (debridamento) não relatado local	Óbito	
Grant J [41]	10	M	Talassemia major, terapia com corticóide	Seios da face e órbita	Cultura	Rhizopus spp	9	Lipossomal (10)	75	-	-	Posaconazol (600)	-	450	Descalonamento	Cirurgia de seios da face	Cura	30 e 90 dias
Ataseven H[42]	42	M	Cirrose hepática	Seios da face	Histopatológico	Sem espécie	-	Desoxicolato (5)	9	-	-	-	-	-	-	-	Óbito	
Pan J[43]	40	F	Transplante medula (HSCT), Outra doença hematológica (anemia)	Seios da face, Órbita/olhos, SNC	Exame direto, Cultura	Lichthemia	-	Desoxicolato (0,5)	40	-	-	-	Micafungina (300)	35	-	-	Óbito	
Diwakar J[44]	11	M	Diabetes, Covid19	Seios da face, Órbita/olhos, SNC	Histopatológico	Rhizopus	-	Lipossomal (10)	42	-	-	-	-	-	-	Cirurgia (debridamento) cerebral e ocular	Cura	-

Diwakar J	13	F	Diabetes, Covid19	Seios da face, Órbita/olhos, SNC	Histopatológico	Rhizopus	--	Lipossomal (10)	42	-	-	-	-	-	-	-	Cirurgia (debridamento) cerebral e ocular	Cura	-
Jiang, Y[45]	7	F	Outra imunossupressão (talassemia major)	Seios da face	Exame direto	Rhizopus	-	Lipossomal	7	-	-	-	-	-	-	-	-	Óbito	
Juvekar, M[46]	50	M	Diabetes	Seios da face, Órbita/olhos	Exame direto	Rhizopus	3	Desoxicolato (0,6)	1	-	-	1	-	-	Outra	-	Cirurgia (debridamento) seio + orbito	Cura	30 dias e 90 dias
Samanta, D[47]	8	M	Leucemia linfóide aguda	Seios da face, palato	Histopatológico	-	-	Lipossomal (1)	-	-	-	-	-	-	-	-	Cirurgia (debridamento) seios da face	Cura	30 dias
Galletta, K[48]	59	M	Diabetes	Seios da face, Órbita/olhos, SNC	Cultura	Rhizopus	-	Desoxicolato (5)	7	-	-	-	-	-	-	-	Cirurgia (debridamento) seios da face	Óbito	
Gleissner, B[49]	43	F	Linfoma não Hodgking	Seios da face, Órbita/olhos, SNC	Histopatológico	Sem espécie	-	Desoxicolato (0,6)	4	-	-	Lipossomal	-	76	Outra	-	Cirurgia (debridamento) seios da face	Cura	30 dias e 90 dias
Dhiwakar, M[50]	60	F	Diabetes	Seios da face, SNC	Histopatológico	-	7	Desoxicolato (15)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Óbito	

Dhiwakar, M	65	F	Diabetes	Seios da face, Órbita/olhos	Histopatológico	-	20	Desoxicolato (300)	-	-	-	-	-	-	-	-	Cirurgia (debridamento) seio + orbito	Óbito	
Dhiwakar, M	63	F	Diabetes	Seios da face, Órbita/olhos, SNC	Histopatológico	-	10	Desoxicolato (50)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Óbito	
Dhiwakar, M	62	F	Diabetes	Seios da face, SNC	Histopatológico	-	10	Desoxicolato (100)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Óbito	
Dhiwakar, M	26	M	Diabetes	Seios da face, Órbita/olhos	Histopatológico	-	3	Desoxicolato (3000)	-	-	-	-	-	-	-	-	Cirurgia (debridamento) seio + orbito	Cura	30 dias
Dhiwakar, M	32	M	0	Seios da face	Histopatológico	--	3	Desoxicolato (3000)	-	-	-	-	-	-	-	-	Cirurgia (debridamento)	Cura	30 dias e 90 dias
Dhiwakar, M	65	F	Diabetes	Seios da face	Histopatológico	-	90	Desoxicolato (1370)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Cura	30 dias e 90 dias
Dhiwakar, M	35	M	Imunocompetente	Seios da face, SNC	Histopatológico	-	35	Desoxicolato (1500)	-	-	-	-	-	-	-	-	Cirurgia (debridamento) cerebral e seios	Óbito	

Fazeli [51]	59	F	Diabetes, Terapia com corticóides, Covid19	Seios da face, Órbita/olhos	Exame direto	Sem espécie	3	Lipossom al	3	-	-	-	-	-	-	Cirurgia (debridamen to) não relatado local	Óbito	
Fazeli	64	M	Covid19	Seios da face	Exame direto	Sem espécie	3	Lipossom al	28	-	-	-	-	-	-	Cirurgia (debridamen to) não relatado local	Cura	30 dias
Fazeli	65	M	Diabetes, Covid19	Seios da face, Órbita/olhos	Exame direto	Sem espécie	3	Lipossom al	14	-	-	-	-	-	-	Cirurgia (debridamen to) não relatado local	Óbito	
Fazeli	67	F	Diabetes, Terapia com corticóides, Outra imunossupre ssão (AR), Covid19	Seios da face, Órbita/olhos	Exame direto	Sem espécie	1	Lipossom al	3	-	-	-	-	-	-	Cirurgia (debridamen to) não relatado local	Óbito	
Fazeli	79	F	Terapia com corticóides, Covid19	Seios da face, Órbita/olhos	Exame direto	Sem espécie	3	Lipossom al	3	-	-	-	-	-	-	Cirurgia (debridamen to) não relatado local	Óbito	



Fazeli	58	F	Diabetes, Terapia com corticóides, Covid19	Seios da face, Órbita/olhos	Exame direto	Sem espécie	1	Lipossomal	15	-	-	-	-	-	-	Cirurgia (debridamento) não relatado local	Cura	30 dias
Fazeli	61	F	Diabetes, Covid19	Seios da face, Órbita/olhos	Exame direto	Sem espécie	7	Desoxicolato	18	-	-	-	-	-	-	Cirurgia (debridamento) não relatado local	Óbito	
Fazeli	46	F	Diabetes, Terapia com corticóides, Covid19	Seios da face, Órbita/olhos	Exame direto	Sem espécie	6	Lipossomal	30	-	-	-	-	-	-	Cirurgia (debridamento) não relatado local	Óbito	
Fazeli	87	M	Diabetes, Terapia com corticóides, Covid19	Seios da face, Órbita/olhos	Exame direto	Sem espécie	4	Lipossomal	11	-	-	-	-	-	-	Cirurgia (debridamento) não relatado local	Óbito	
Fazeli	54	F	Diabetes, Transplante renal, Terapia com corticóides, Covid19	Seios da face, Órbita/olhos	Exame direto	Sem espécie	1	Lipossomal	2	-	-	-	-	-	-	Cirurgia (debridamento) não relatado local	Cura	30 dias

Fazeli	57	M	Diabetes, Terapia com corticóides, Covid19	Seios da face	Exame direto	Sem especie	2	Desoxicol ato	22	-	-	-	-	-	-	Cirurgia (debridamen to) não relatado local	Cura	30 dias
Fazeli	48	M	Diabetes, Terapia com corticóides, Outra imunossupre ssão (Doença Renal Crônica), Covid19	Seios da face, Órbita/olhos	Exame direto	Sem especie	10	Lipossom al	10	-	-	-	-	-	-	Cirurgia (debridamen to) não relatado local	Óbito	
Joos, Z[52]	38	M	Diabetes	Seios da face, Órbita/olhos	Cultura	Rhizopus	-	Lipossom al (5)	21	-	-	1	NR			Cirurgia (debridamen to) seio + orbito	Cura	30 dias e 90 dias
Chopra, H[53]	32	F	Imunocompe tente	Seios da face, Órbita/olhos , SNC	Histopatol ógico	-	60	Desoxicol ato (2000)	-	-	-	Itraconaz ol	60			Cirurgia (debridamen to) seios da face	Cura	30 dias e 90 dias
Chopra, H	77	M	Imunocompe tente	Seios da face	Histopatol ógico	-	30	Desoxicol ato (1500)	-	-	-	Itraconaz ol	60	-	-	Cirurgia (debridamen to) seios da face	Cura	30 dias e 90 dias

Odessey, E.[54]	64	M	Diabetes, Terapia com corticóides, Imunobiológicos, Outra imunossupressão (AR+ WEGENER), Imunocompetente	Seios da face, Órbita/olhos	Cultura	Mucor	-	Desoxicolato (240)	-	-	-	Complexo lipídico	-	NR	Toxicidade renal	Cirurgia (debridamento) seio + orbito	Cura	30 dias e 90 dias	
Kim, D[55]	53	M	Imunocompetente	Seios da face	Histopatológico	-	-	Desoxicolato (3000)	-	-	-	-	-	-	-	-	Cirurgia (debridamento) seios da face	Cura	30 dias e 90 dias
Pelton RW[56]	30	F	Diabete	Seios da face e órbita	Histopatológico	-	-	Lipossomal (4)	85	-	-	-	-	-	-	-	Cirurgia de seios da face e órbita	Cura	30 e 90 dias
El-Mahallawy, H.[57]	12	M	Leucemia linfóide aguda, Terapia com corticóides	Seios da face, SNC	Cultura	Rhizomucor	-	Desoxicolato (1)	-	-	-	Lipossomal	-	NR	-	-	-	Óbito	
Ashkenazi-Hoffnung, L.[58]	8	F	Leucemia lieloide aguda	Seios da face, Órbita/olhos	Cultura	Rhizopus	1	Lipossomal (5)	180	-	-	-	Isavuconazol	90	Sem resposta clínica	-	Cirurgia (debridamento) seio + orbito	Cura	30 dias e 90 dias

Ladurner, R.[59]	9	M	Transplante renal, Terapia com corticóides	Seios da face, SNC	Histopatológico	-	5	Desoxicolato (1,5)	150	-	-	-	-	-	-	Cirurgia (debridamento) cerebral e seios	Cura	30 dias e 90 dias
Handzel, O.[60]	75	M	Diabetes, Terapia com corticóides	Seios da face, Órbita/olhos	Histopatológico	-	70	Desoxicolato (0,7)	5	-	-	Lipossomal	-	29	Toxicidade renal	Cirurgia (debridamento) seios da face	Cura	30 dias e 90 dias
Pellicelli, A.[61]	63	F	Cirrose hepática	Seios da face, Órbita/olhos	Histopatológico	-	14	Desoxicolato (0,7)	--	-	-	Lipossomal	-	30	Toxicidade renal	Cirurgia (debridamento) seio + orbito	Cura	30 dias e 90 dias
Park, S.[62]	70	M	Imunocompetente	Seios da face	Histopatológico	-	60	Desoxicolato (0,5)	16	-	-	-	-	-	-	Cirurgia (debridamento) seios da face	Cura	30 dias e 90 dias
Jain, N[63]	50	M	Diabetes	Seios da face, Órbita/olhos, SNC	Exame direto	-	10	Lipossomal (5)	42	-	-	Posaconazol	-	120	-	-	Cura	30 dias e 90 dias
Jain, N	50	F	Diabetes	Seios da face, Órbita/olhos	Exame direto	-	5	Lipossomal (5)	56	-	-	-	-	-	-	Cirurgia (debridamento) não relatado local	Cura	30 dias e 90 dias

Auluck, A.[64]	58	M	Diabetes	Seios da face	Histopatológico	-	120	Desoxicolato (0,8)	14	-	-	-	-	-	-	-	Cirurgia (debridamento) seios da face	Cura	30 dias e 90 dias
Chauhan, K[65]	44	M	Diabetes, Covid19	Seios da face, Órbita/olhos	Exame direto, Cultura	Rhizopus	2	Lipossomal (5)	6	-	-	-	-	-	-	-	Cirurgia (debridamento) seio + orbito	Óbito	
Aslani, J.[66]	56	F	Transplante renal	Seios da face, palato, SNC	Histopatológico	-	6	Desoxicolato (3000)		-	-	-	-	-	-	-	Cirurgia (debridamento) não relatado local	Cura	30 dias
Aslani, J.	42	M	Transplante renal	Seios da face, SNC	Histopatológico	-	5	Desoxicolato (3300)		-	-	-	-	-	-	-	Cirurgia (debridamento) não relatado local	Cura	30 dias
Szalai [67]	29	M	Diabetes	Seios da face, palato, Órbita/olhos, SNC	Histopatológico	Mucor	8	Desoxicolato (1,5)	4	-	-	Complexo lipídico, Itraconazol	-	-	Sem resposta clínica, Toxicidade renal	Cirurgia (debridamento) seio + orbito	Óbito	30 dias	
Ammari [68]	41	F	Diabetes	Seios da face, palato, Órbita/olhos, SNC	Cultura	Rhizomucor	-	Desoxicolato (50)	98	-	-	-	-	-	-	-	Cirurgia (debridamento) seios da face	Cura	30 dias e 90 dias

Ammari	66	F	Diabetes	Seios da face	Exame direto, Cultura	Rhizopus	-	Desoxicolato (50)	6	-	-	-	-	-	-	Cirurgia (debridamento) seios da face	Óbito	
Ammari	52	M	Diabetes	Seios da face, palato, Órbita/olhos, SNC	Histopatológico	Sem especie	-	Desoxicolato (5)	222	-	-	-	-	-	-	Cirurgia (debridamento) seios da face	Cura	30 dias
Vazquez [69]	63	M	Leucemia mielóide aguda	Seios da face e órbita	Histopatológico	-	-	Lipossomal (5)	-	-	-	-	Caspofungina	24	Sem resposta clínica	Cirurgia de seios da face	Cura	30 e 90 dias
Rao [70]	65	M	Diabetes	Seios da face, Órbita/olhos	Cultura	Rhizopus, Mucor	7	Desoxicolato (1,5)	14	-	-	-	-	-	-	Cirurgia (debridamento) seios da face	Cura	30 dias
Venugopal [71]	53	F	Diabetes, Covid19	Seios da face, palato	Cultura	Rhizopus	22	Lipossomal (1)	42	-	-	-	-	-	-	Cirurgia (debridamento) palato	Cura	30 dias
Kyrmizakis [72]	79	M	Diabetes	Seios da face, palato, Órbita/olhos	Cultura	-	-	Lipossomal (3)	36	-	-	-	-	-	-	Cirurgia (debridamento) seios da face	Cura	30 dias

Ruoppi[73]	73	M	Diabetes	Seios da face, Órbita/olhos	Cultura	Mucor	17	1	7	-	-	Lipossomal	-	60	-	Cirurgia (debridamento) seio + orbito	Cura	30 dias
Manesh [74]	19	M	Diabetes	Seios da face	Cultura	Sem especie	21	Desoxicolato (1)	90	-	-	Posaconazol	-	365	-	Cirurgia (debridamento) seios da face	Cura	30 dias e 90 dias
Manesh	64	M	Leucemia linfóide aguda	Seios da face	Cultura	Sem especie	15	Desoxicolato (1)	60	-	-	Posaconazol	-	365	-	Cirurgia (debridamento) seios da face	Cura	30 dias e 90 dias
Manesh	45	F	Diabetes	Seios da face	Cultura	Rhizopus	42	Desoxicolato (1)	28	-	-	Posaconazol	-	180	-	Cirurgia (debridamento) seios da face	Cura	30 dias e 90 dias
Manesh	62	M	Diabetes	Seios da face	Histopatológico	Sem especie	28	Desoxicolato (1)	28	-	-	Posaconazol	-	180	Sem resposta clínica	Cirurgia (debridamento) seios da face	Cura	30 dias e 90 dias
Manesh	45	F	Diabetes	Seios da face, palato	Histopatológico	Sem especie	21	Lipossomal (5)	14	-	-	Posaconazol	-	210	Sem resposta clínica	Cirurgia (debridamento) seios da face	Cura	30 dias e 90 dias

Manesh	53	M	Diabetes	Seios da face	Cultura	Sem especie	7	Lipossomal (5)	11	-	-	Posaconazol	-	60	Toxicidade renal	Cirurgia (debridamento) seios da face	Cura	30 dias
Manesh	58	M	Diabetes	Seios da face, SNC	Histopatológico	Sem especie	14	Lipossomal (5)	17	-	-	Posaconazol	-	90	Toxicidade renal	Cirurgia (debridamento) seios da face	Cura parcial	-
Manesh	68	M	Diabetes	Seios da face	Histopatológico	Sem especie	28	Desoxicolato (1)	25	-	-	Posaconazol	-	90	Sem resposta clínica	Cirurgia (debridamento) seios da face	Cura	30 dias e 90 dias
Manesh	55	M	Diabetes	Seios da face	Cultura	Rhizopus	14	Lipossomal (5)	11	-	--	Posaconazol	-	90	Toxicidade renal	Cirurgia (debridamento) seios da face	Cura	30 dias
Taj-Aldeen [75]	21 meses	M	0	Seios da face, Órbita/olhos	Cultura	Saksenaea	60	Desoxicolato (5)	41	-	-	Posaconazol	-	75	-	Cirurgia (debridamento) seios da face	Cura	30 dias
Farojov [76]	24	F	Transplante de fígado	Seios da face, palato, Órbita/olhos	Histopatológico	Sem especie	4	Desoxicolato (3)	68	-	-	Posaconazol	-	30	-	Cirurgia (debridamento) seios da face	Cura	30 dias e 90 dias

Martínez-Herrera [77]	46	M	Diabetes	Seios da face, palato, Órbita/olhos	Cultura	Apophysomycetes	-	Lipossomal (5)	24	-	-	-	-	-	-	-	Cirurgia (debridamento) face/palato/orbita	Óbito		
Bayindir [78]	30	F	Outra imunossupressão (Transfusão de sangue), Imunocompetente	Seios da face, palato, Órbita/olhos	Cultura	Mucor	18	Lipossomal (5)	8	-	-	-	-	-	-	-	-	Óbito		
Liang [79]	50	M	Diabetes	Seios da face, Órbita/olhos	Cultura	Apophysomycetes	21	Lipossomal (5)	45	-	-	-	-	-	Toxicidade renal	-	Cirurgia (debridamento) face/palato/orbita	Cura	30 dias e 90 dias	
Sanavi[80]	47	M	Terapia com corticóides, Outra imunossupressão (Glomerulonefrite)	Seios da face, Órbita/olhos, SNC	Cultura	Rhizopus	-	Desoxicolato (1)	35	-	-	-	-	-	-	-	-	Cirurgia (debridamento) seio + orbita	Cura	30 dias e 90 dias
Reddy[81]	65	F	Diabetes	Seios da face, palato, Órbita/olhos	Histopatológico	Sem especie	-	Desoxicolato (50)	15	-	-	-	-	-	-	-	-	Cirurgia (debridamento) face/palato/orbita	Óbito	

Reddy	57	M	Diabetes	Seios da face, Órbita/olhos	Histopatológico	Sem especie	-	Desoxicolato (50)	90	-	-	-	-	-	-	-	Cirurgia (debridamento) seios da face	Cura	30 dias
Reddy	35	M	Diabetes	Seios da face, palato	Histopatológico	Sem especie	-	Desoxicolato (50)	7	-	-	-	-	-	-	-	Cirurgia (debridamento) seios da face	Cura	30 dias
Cheng[82]	70	F	Diabetes	Seios da face	Cultura	Rhizopus	-	Lipossomal (5)	16	-	-	-	-	-	-	-	-	Óbito	
Wehl[83]	9 meses	M	Diabetes, Leucemia Linfóide Aguda, Terapia com corticóides	Órbita/olhos, SNC	Cultura	Rhizopus	15	Desoxicolato (até 2,5)	21	-	-	Lipossomal	-	-	-	-	-	Cura	30 dias e 90 dias
Akçay[84]	49	F	Terapia com corticóides, Outra imunossupressão (Glomerulonefrite)	Seios da face, Órbita/olhos, SNC	Histopatológico	Sem especie	-	Lipossomal (1)	2	1	1	Lipossomal	-	90	-	-	Cirurgia (debridamento) face/orbita/SNC	Cura	30 dias
Singh [85]	17	F	Diabetes	Seios da face, Órbita/olhos	Cultura	Rhizopus	-	Desoxicolato (50)	3	-	-	-	-	-	-	-	-	Óbito	

Nehara [86]	59	F	Diabetes, Terapia com corticóides, Covid19	Seios da face, Órbita/olhos, SNC	Cultura	Rhizopus	6	Lipossomal (5)	10	-	-	-	-	-	-	-	Óbito	
Mondy [87]	50	F	Outra imunossupressão (Asma)	Seios da face, Órbita/olhos, SNC	Histopatológico	Sem especie	5	Desoxicolato (0,5)	3	--	-	Lipossomal	-	480	Sem resposta clínica, Descalonamento, Toxicidade renal	-	Cura	30 dias e 90 dias
Çagatay [88]	31	M	Diabetes	Órbita/olhos, SNC	Histopatológico	Sem especie	-	Desoxicolato (1)	7	-	-	Lipossomal	-	180	Descalonamento, Toxicidade renal	Cirurgia (debridamento) seio + orbito	Cura	30 dias e 90 dias
Galletti [89]	59	M	Diabetes	Órbita/olhos, SNC	Histopatológico	Mucor	-	Desoxicolato (5 - 10)	2	-	-	-	Desoxicolato	14	-	Cirurgia (debridamento) seios da face	Óbito	
Munir [90]	47	M	Diabetes	Seios da face, Órbita/olhos, SNC	0	Sem especie	3	Lipossomal (3)	56	-	-	-	-	-	-	Cirurgia (debridamento) face/orbita/cranio	Cura	30 dias e 90 dias

Thomas [91]	60	F	Diabetes	Seios da face, Órbita/olhos	Histopatológico	Sem especie	5	Desoxicolato (1,5)	3	-	-	-	-	-	-	Cirurgia (debridamento) seios da face	Óbito	
Singh [92]	48	M	-	Seios da face, Órbita/olhos	Histopatológico	Sem especie	-	Desoxicolato (0,5)	60	-	-	-	1	15	Sem resposta clínica, Descalonamento	Cirurgia (debridamento) seios da face	Cura	30 dias e 90 dias
Singh	40	F	-	Seios da face, Órbita/olhos	Histopatológico	-	-	Desoxicolato (0,5)	60	-	-	-	1	-	Sem resposta clínica, Descalonamento	-	Cura	30 dias e 90 dias
Singh	35	F	Imunocompetente (sinusite)	Seios da face	Histopatológico	-	60	Desoxicolato (0,5)	60	-	-	-	-	-	-	Cirurgia (debridamento) seios da face	Cura	30 dias e 90 dias
Hilal[93]	51	M	Leucemia Linfóide aguda	Seios da face, Órbita/olhos	Cultura	Rhizopus	2	Desoxicolato (1,5)	42	-	-	-	-	-	-	Cirurgia (debridamento) seios da face	Cura	30 dias e 90 dias
Maini [94]	38	M	Covid19	Seios da face	Cultura	Rhizopus	18	-	2	-	-	Desoxicolato	-	56	-	Cirurgia (debridamento) seio + orbito	Cura	30 dias

Rassi[95]	13	M	Diabetes, Outra imunossupressão (autoimune)	Seios da face, Órbita/olhos	Histopatológico	Sem especie	2	Desoxicolato (0,5)	6	-	-	-	Desoxicolato	21	-	Cirurgia (debridamento) seio + orbito	Cura	30 dias e 90 dias
Rassi	16	M	Leucemia Linfóide aguda	Seios da face, Órbita/olhos, SNC	Histopatológico	-	1	Desoxicolato (0,75)	5	-	-	-	Desoxicolato	3	-	Cirurgia (debridamento) seio + orbito	Óbito	
Rassi	13	F	Diabetes	Seios da face, Órbita/olhos	Histopatológico	Sem especie	4	Desoxicolato (1)	38	-	-	-	-	-	-	Cirurgia (debridamento) seios da face	Cura	30 dias
Rassi	2,5	M	Leucemia Linfóide aguda	Seios da face	Histopatológico	Sem especie	-	Lipossomal (1)	48	-	-	-	-	-	-	Cirurgia (debridamento) seios da face	Cura	30 dias e 90 dias
Mimouni [96]	38	M	Diabetes	Seios da face	Histopatológico	Sem especie	3	Lipossomal (3)	30	-	-	-	Posaconazol, Lipossomal	-	-	Cirurgia (debridamento) seios da face	Cura	30 dias e 90 dias
Bakr [97]	50	F	Transplante renal, Terapia com corticóides, Imunobiológicos	Seios da face	Histopatológico	Sem especie	7	Desoxicolato (4)	30	-	-	-	-	-	-	Cirurgia (debridamento) seios da face	Cura	30 dias

Mtibaa [98]	39	M	Diabetes	Seios da face, palato	Cultura	Rhizopus	20	Desoxicolato (1)	6	-	-	Desoxicolato	-	56	-	Cirurgia (debridamento) seios da face	Cura	30 dias e 90 dias
Vetrone [99]	61	F	Transplante de fígado	Seios da face	Cultura	Rhizopus	8	Lipossomal (5)	65	-	-	-	-	-	-	Cirurgia (debridamento) seios da face	Cura	30 dias e 90 dias
Miller [100]	61	F	Diabetes	Seios da face, Órbita/olhos, SNC	Cultura	Rhizopus	2	Lipossomal (5)	42	-	-	-	Posaconazol, Isavuconazol	100	Toxicidade hepática	Cirurgia (debridamento) seio + orbito	Cura	30 dias e 90 dias
Barron [101]	24	M	Diabetes, Linfoma Hodgking, Transplante medula (HSCT), Terapia com corticóides, Outra imunossupressão	Seios da face	Cultura	Rhizopus	5	Lipossomal	14	-	-	Itraconazol	-	79	Toxicidade renal	Cirurgia (debridamento) seios da face	Cura	30 dias e 90 dias
Fairley [102]	59	M	Imunocompetente	Seios da face, Órbita/olhos	Cultura	Apophysomyces	8	Lipossomal (5)	42	-	-	-	-	0	-	Cirurgia (debridamento) seio + orbito	Cura	30 dias e 90 dias

Ahmadikia [103]	44	F	Diabetes	Seios da face	Cultura	Rhizopus	-	Lipossomal (3)	18	-	-	Posaconazol	-	0	Toxicidade renal	Cirurgia (debridamento) seios da face	Cura	30 dias e 90 dias
Khafagy [104]	13	M	Leucemia Linfóide aguda	Seios da face, palato	Cultura	Rhizopus	-	Lipossomal (7)	120	-	-	Isavuconazol, Caspofungin	-	90	Sem resposta clínica	Cirurgia (debridamento) face/palato	Cura	30 dias e 90 dias
Ho [105]	63	F	Diabetes	Seios da face, Órbita/olhos	Cultura	Rhizopus	10	Desoxicolato (50)	21	-	-	Lipossomal	-	50	Toxicidade renal	Cirurgia (debridamento) seios da face	Cura	30 dias
Kulendra [106]	59	M	Diabetes	Seios da face, Órbita/olhos	Cultura	Rhizopus	42	Lipossomal (5)	3	-	-	Lipossomal, Posaconazol	-	42	Toxicidade hepática	Cirurgia (debridamento) seio + orbito	Cura	30 dias e 90 dias

7. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA

Para a avaliação da qualidade dos estudos incluídos foram utilizados os instrumentos do JBI [107-108] para estudos de relatos de casos e para séries de casos, que classificam os estudos em termos de completude, transparência e análise de dados.

7.1 Análise de risco de viés dos relatos de caso

Para os estudos classificados como Relato de caso foram avaliados os seguintes aspectos:

1. As características demográficas do paciente foram claramente descritas?
2. A história do paciente foi claramente descrita e apresentada como uma linha do tempo?
3. A condição clínica atual do paciente na apresentação foi claramente descrita?
4. Os testes de diagnóstico ou métodos de avaliação e os resultados foram claramente descritos?
5. A (s) intervenção (ões) ou procedimento (s) de tratamento foram claramente descritos?
6. A condição clínica pós-intervenção foi claramente descrita?
7. Os eventos adversos (danos) ou imprevistos foram identificados e descritos?
8. O relato de caso fornece lições para levar?

Foram considerados inelegíveis os estudos que não foram avaliados como “YES” em pelo menos nas questões 4 e 5.

Quadro 19. Avaliação da qualidade metodológica dos relatos de caso incluídos.

Autor, ano	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8
Szalai, 2006	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Rao, 2006	Y	Y	Y	Y	Y	Y	U	Y
Venugopal, 2021	Y	U	Y	Y	Y	N	N	Y
Kyrmizakis, 2002	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y
Ruoppi, 2001	Y	Y	Y	Y	Y	Y	U	Y
Taj-Aldeen, 2012	Y	Y	Y	Y	Y	N	U	Y
Farojov, 2016	Y	Y	Y	Y	Y	N	U	Y
Martínez-Herrera, 2020	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Bayindir, 2005	Y	Y	U	Y	Y	U	U	Y
Liang, 2006	Y	Y	Y	Y	Y	U	Y	Y
Sanavi, 2013	Y	Y	Y	Y	Y	U	U	Y
Reddy, 2015	N	Y	Y	Y	Y	U	N	Y
Cheng, 2017	N	Y	Y	Y	Y	Y	U	Y
Wehl, 2002	Y	Y	Y	Y	Y	U	U	Y

Akçay, 2000	Y	Y	Y	Y	Y	U	N	Y
Singh, 2013	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Mondy, 2002	Y	U	Y	Y	Y	Y	U	Y
Çagatay, 2001	Y	Y	Y	Y	Y	U	U	Y
Galletti, 2019	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Munir, 2007	U	Y	Y	Y	Y	U	U	Y
Thomas, 2012	Y	Y	Y	Y	Y	Y	NA	Y
Singh, 2012	Y	U	Y	Y	Y	Y	U	Y
Hilal, 2004	Y	Y	Y	Y	Y	U	U	Y
Maini, 2021	Y	Y	Y	Y	Y	U	N	Y
Mimouni, 2010	N	N	Y	Y	Y	N	N	Y
Bakr, 2008	Y	U	Y	Y	Y	Y	Y	U
Mtibaa, 2020	Y	Y	Y	Y	Y	U	U	Y
Vetrone, 2006	Y	Y	Y	Y	Y	Y	U	Y
Miller, 2021	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Barron, 2005	Y	Y	U	Y	Y	U	Y	Y
Fairley, 2000	Y	Y	Y	Y	Y	Y	U	Y
Ahmadikia, 2021	Y	Y	Y	Y	Y	U	U	Y
Khafagy, 2020	U	N	Y	Y	Y	Y	U	Y
Ho, 2015	U	U	Y	Y	Y	U	U	Y
Kulendra, 2010	N	U	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Zeddini et al, 2021	Y	Y	Y	Y	Y	Y	U	Y
Lmekki et al 2012	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Nieto-Ríos et al, 2014	Y	Y	Y	Y	Y	Y	U	Y
Righi et al, 2008	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Uraguchi et al, 2020	Y	Y	Y	Y	Y	Y	U	Y
Gumral et al, 2011	Y	Y	U	Y	Y	Y	U	Y
Mohammadi et al, 2011	Y	Y	Y	Y	Y	Y	U	Y
Giglio et al, 2010	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Lin et al, 2012	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Turan et al, 2012	Y	Y	Y	Y	Y	Y	U	Y
Frantzeskaki et al, 2015	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Avelar Rodriguez et al, 2017	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Anders et al, 2015	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Sharma et al, 2017	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Gupta et al, 2020	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Song et al, 2008	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Ramos et al, 2009	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Tabarsi et al, 2021	Y	Y	Y	Y	Y	U	U	Y
Aydogdu et al, 2002	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y

Wali et al, 2001	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Mohammadi et al, 2015	U	Y	Y	Y	Y	Y	U	Y
Dimaka et la, 2014	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Mardani et al, 2016	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Deboni et al, 2006	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Crisan et al, 2015	Y	Y	Y	Y	Y	Y	U	Y
Arce-Salinas et al, 2010	Y	Y	Y	Y	Y	NA	NA	Y
Palou et al, 2021	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Dökmetaş et al, 2002	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
O'Neill et al, 2006	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Shigemura et al, 2016	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Kok et al, 2007	Y	Y	Y	Y	Y	Y	U	Y
Ataseven et al, 2010	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Pan et al, 2020	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Diwakar et al, 2021	Y	Y	Y	Y	Y	U	U	Y
Jiang et al, 2019	Y	U	Y	Y	Y	Y	Y	N
Juvekar et al, 2000	Y	Y	U	Y	Y	U	N	Y
Samanta et al, 2009	Y	Y	U	Y	Y	U	U	Y
Galletta et al, 2021	Y	Y	Y	Y	Y	Y	U	Y
Gleissner et al, 2004	Y	Y	Y	Y	Y	Y	U	Y
Joos et al, 2017	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Odessey et al, 2008	Y	Y	Y	Y	Y	Y	U	Y
Kim, et al, 2010	Y	Y	Y	Y	Y	U	U	Y
Ladurner et al, 2003	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Handzel et al, 2003	Y	Y	Y	Y	Y	U	Y	Y
Pellicelli et al, 2009	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Park et al, 2006	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Jain et al, 2020	Y	Y	Y	Y	Y	Y	U	Y
Auluck et al, 2007	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Chauhan et al, 2021	Y	U	U	Y	Y	Y	U	N
Gargouri M et al, 2019	Y	U	Y	Y	Y	U	U	Y
Mastroianni A, 2004	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Shinde R et al 2013	Y	U	Y	Y	Y	Y	U	Y
Merchant S et al, 2007	Y	Y	Y	Y	Y	Y	U	Y
Imbernón A et al, 2014	Y	Y	Y	Y	Y	Y	U	Y
Grant J et al, 2006	Y	Y	Y	Y	Y	Y	U	Y
Pelton R et al, 2001	Y	Y	Y	Y	Y	U	N	Y
Vazquez L et al, 2005	Y	Y	Y	Y	Y	Y	U	Y
TOTAL (%)	95	92	96	100	100	83	68	98

O resultado da avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos mostrou que todos os relatos de casos preencheram mais de 80% dos critérios considerados necessários para a apresentação adequada deste desenho do estudo e para 100% foi aplicada “yes” para as questões consideradas essenciais para a inclusão na revisão.

7.2 Análise de risco de viés de séries de casos

Para os estudos classificados como Série de caso foram avaliados os seguintes aspectos:

- 1) Havia critérios claros para inclusão na série de casos?
- 2) A condição foi medida de forma padrão e confiável para todos os participantes incluídos na série de casos?
- 3) Foram usados métodos válidos para a identificação da condição para todos os participantes incluídos na série de casos?
- 4) A série de casos teve inclusão consecutiva de participantes?
- 5) A série de casos teve inclusão completa de participantes?
- 6) Houve um relato claro da demografia dos participantes do estudo?
- 7) Houve um relato claro das informações clínicas dos participantes?
- 8) Os desfechos ou resultados de acompanhamento dos casos foram claramente relatados?
- 9) Houve um relato claro da apresentação das informações demográficas dos locais / clínica (s)?
- 10) A análise estatística foi apropriada?

Foram considerados inelegíveis os estudos que foram avaliados como “No” em pelo menos duas das questões numeradas como 2,3, 7 e 8.

Quadro 20. Avaliação da qualidade metodológica das séries de caso incluídas.

Autor, ano	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9	Q10
Manesh 2016	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	U	N
Rassi 2009	Y	Y	Y	N	U	Y	Y	Y	U	N
Ammari 2008	Y	Y	Y	N	U	Y	Y	Y	U	N
Alabaz et al, 2021	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Scheckenbach et al, 2010	Y	Y	Y	N	N	N	Y	Y	U	NA
Kaya et al, 2014	Y	Y	N	Y	Y	N	Y	Y	N	Y
Dhiwakar et al, 2003	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	NA
Fazeli et al et al, 2021	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	NA
Chopra et al, 2006	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	N	NA
El-Mahallawy et al, 2016	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	NA

Ashkenazi-Hoffnung et al, 2020	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	NA
Aslani et al, 2007	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	NA
Nehara et al, 2021	Y	Y	Y	Y	U	Y	Y	Y	U	NA
El Zein et al, 2018	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y
TOTAL (%)	100	100	93	64	71	86	100	100	35	21

O resultado da avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos mostrou que todas as séries de casos preencheram mais de 80% dos critérios considerados necessários para a apresentação adequada deste desenho do estudo e para 100% foi aplicada “yes” para as questões consideradas essenciais para a inclusão na revisão.

8. SÍNTESE DOS RESULTADOS

Na busca dos relatos e série de casos, pacientes tratados com anfotericina B complexo lipídico como monoterapia foram apenas quatro, de forma que não puderam entrar como comparador da anfotericina B lipossomal. Pelo tamanho da amostra de pacientes, foi possível realizar comparação apenas entre os pacientes que realizaram tratamento com anfotericina B lipossomal com aqueles tratados com anfotericina B desoxicolato. Foram incluídos nesta revisão 165 pacientes com mucormicose confirmada em sua forma rino-órbito-cerebral. Os tratamentos iniciais utilizados são apresentados na tabela 1.

Tabela 1. Terapia inicial para tratamento de mucormicose em 173 pacientes com a forma rino-órbito-cerebral.

Tratamentos	Número de pacientes
Anfotericina B desoxicolato	89
Anfotericina B lipossomal (L-Amb)	76

As características clínicas, epidemiológicas e laboratoriais destes pacientes estão apresentadas na tabela 2.

Tabela 2. Características clínicas, epidemiológicas e laboratoriais de 165 pacientes com mucormicose na forma rino-órbito-cerebral, conforme o antifúngico utilizado para tratamento de ataque. Variáveis categóricas são apresentadas como porcentagem e as contínuas como mediana, primeiro e terceiro quartis.

	Formulação da anfotericina B		Valor de p
	Desoxicolato (n=89)	Lipossomal (n=76)	
Idade	53 [36 – 63]	49 [30 – 61]	0,36
Sexo masculino	54 (60,7)	49 (64,5)	0,61
Condições de base			
Diabete	57 (64,0)	45 (59,2)	0,52
Linfoma de Hodgkin	0 (0,0)	01 (1,3)	0,46
Linfoma não Hodgkin	01 (1,1)	0 (0,0)	1,00
Leucemia mielóide aguda	01 (1,1)	08 (10,5)	0,01
Leucemia linfoide aguda	06 (6,8)	08 (10,5)	0,39
Leucemia linfoide crônica	01 (1,1)	01 (1,3)	1,00
Síndrome mielodisplásica	0 (0,0)	01 (1,3)	0,46
Transplante de medula óssea	01 (1,1)	05 (6,6)	0,09
Transplante renal	04 (4,5)	03 (3,9)	1,00
Transplante hepático	01 (1,1)	02 (2,6)	0,59
Cirrose hepática	04 (4,5)	02 (2,6)	0,59
Corticoterapia	14 (15,7)	21 (27,6)	0,06
Doença renal crônica	03 (3,4)	04 (5,3)	0,70
Covid-19	04 (4,6)	17 (22,4)	<0,01
Imunocompetente	09 (10,2)	02 (2,6)	0,12
Topografia das lesões			
Seios da face	83 (95,5)	74 (97,4)	0,68
Palato	13 (14,6)	16 (21,1)	0,27
Órbita/olhos	57 (64,0)	47 (61,8)	0,77
Sistema nervoso central	33 (37,1)	19 (25,0)	0,10
Gênero causador da doença			
<i>Rhizopus</i>	22 (24,7)	30 (39,5)	0,04
<i>Rhizomucor</i>	02 (2,2)	01 (1,3)	1,00

<i>Mucor</i>	07 (7,9)	04 (5,3)	0,34
<i>Lictheimia</i>	02 (2,2)	01 (1,3)	1,00
<i>Cunninghamella</i>	0 (0,0)	01 (1,3)	0,46
<i>Apophysomyces</i>	0 (0,0)	03 (3,9)	0,09
<i>Saksenea</i>	01 (1,1)	0 (0,0)	1,00

Efeitos desejáveis e indesejáveis da tecnologia

Pacientes que receberam anfotericina B lipossomal como terapia de indução tiveram maior taxa de cura quando comparada aos pacientes tratados com anfotericina B desoxicolato (51,3% vs 31,5%; $p=0,01$). Dos 28 pacientes tratados com anfotericina B desoxicolato que obtiveram sucesso terapêutico, em apenas 2 (7,1%) houve descalonamento na terapia de consolidação para itraconazol. Entre os 39 que alcançaram sucesso terapêutico com anfotericina B lipossomal, 14 (35,9%) foram descalonados na fase de consolidação, sendo que em 11 deles, foi utilizado o posaconazol. O descalonamento é feito quando se observa resposta clínica satisfatória e permite o uso de antifúngicos mais seguros, de menor custo e, por ser via oral, a desospitalização do paciente. Nos casos apresentados, não ficou claro qual o critério usado para descalonamento na fase de consolidação. No entanto, esta diferença de descalonamento entre as anfotericinas (35,9% para lipossomal vs 7,1% para desoxicolato; $p=0,008$) pode ser um dado indireto de que os pacientes tratados com anfotericina B lipossomal exibiram melhor resposta clínica (resolução mais rápida e significativa das manifestações da doença) o que permitiu a equipe assistente maior segurança no descalonamento, principalmente para opção via oral do posaconazol. Um fator que também apresentou impacto sobre a possibilidade de cura foi o debridamento cirúrgico das lesões. Pacientes submetidos ao debridamento apresentaram taxa de cura de 45,6% comparados com 17,2% daqueles não operados ($p=0,005$). A tabela 3 apresenta os desfechos clínicos observados conforme o tratamento antifúngico.

Tabela 3. Desfechos clínicos de 165 pacientes com mucormicose na forma rino-órbito-cerebral conforme a formulação de anfotericina B utilizada para tratamento de ataque da doença.

	Formulação da anfotericina B		Valor de p
	Desoxicolato (n=89)	Lipossomal (n=76)	
Sucesso terapêutico	28 (31,5)	39 (51,3)	0,01
Falha terapêutica	61 (68,5)	37 (48,7)	
Resposta clínica insatisfatória*	11 (12,3)	04 (5,2)	0,27
Eventos adversos significativos*	14 (15,7)	09 (11,8)	0,62

Óbito	22 (24,7)	24 (31,5)	0,42
Sem causa registrada	14 (15,7)	0 (0,0)	<0,01

*Pacientes que necessitaram de mudança do fármaco inicial para prosseguir a terapia antifúngica.

Como demonstra a tabela 2, não houve homogeneidade das condições de base entre os pacientes tratados com anfotericina B desoxicolato e lipossomal. Nestes últimos, havia mais casos de leucemia mielóide aguda e de pacientes com Covid-19 o que pode levar a diferenças de gravidade do paciente que interfiram sobre a resposta terapêutica. Em decorrência disso, foi realizada uma análise, considerando como variável dependente o sucesso terapêutico com monoterapia com anfotericina B desoxicolato ou lipossomal na terapia de indução. A tabela 4 apresenta a análise bivariada para os fatores associados ao sucesso terapêutico. Aquelas que apresentaram valores de p menor do que 0,1 foram incluídas no modelo final de análise multivariada, apresentada na tabela 5. Idade [OR = 1,02 (1,01 – 1,04); p=0,03] e comprometimento orbitário [OR =2,26 (1,04 – 4,93); p=0,04] foram fatores independentes para falha terapêutica, enquanto que tratamento com anfotericina B lipossomal em monoterapia [OR = 0,42 (0,20 – 0,91); p=0,03] e ser submetido a desbridamento cirúrgico [OR =0,20 (0,06 – 0,67); p=0,007] foram fatores independentes para sucesso terapêutico. Este achado, com ajuste para as condições de base dos pacientes, corrobora o efeito da anfotericina B lipossomal como droga de primeira linha na terapia da mucormicose rino-órbito-cerebral.

Tabela 4. Fatores associados ao sucesso terapêutico na terapia de indução da mucormicose rino-órbito-cerebral.

	Desfecho clínica na terapia de indução		Valor de p
	Sucesso terapêutico (n=67)	Falha (n=97)	
Idade	41,5 [27,0 – 56,0]	55,5 [40,0 – 64,0]	0,0009
Sexo masculino	48 (71,6)	55 (56,1)	0,04
Condições de base			
Diabete	34 (50,7)	68 (69,4)	0,01
Linfoma de Hodgking	01 (1,5)	0 (0,0)	0,40
Linfoma não Hodgking	0 (0,0)	01 (1,0)	1,00
Leucemia mielóide aguda	03 (4,5)	06 (6,2)	0,73
Leucemia linfoide aguda	08 (11,9)	06 (6,2)	0,19
Leucemia linfoide crônica	01 (1,5)	01 (1,0)	1,00
Síndrome mielodisplásica	0 (0,0)	01 (1,0)	1,00
Transplante de medula óssea	04 (6,0)	02 (2,1)	0,22
Transplante renal	06 (9,0)	01 (1,0)	0,01

Transplante hepático	01 (1,5)	02 (2,1)	1,00
Infecção pelo HIV	0 (0,0)	01 (1,0)	1,00
Cirrose hepática	0 (0,0)	06 (6,2)	0,08
Corticoterapia	13 (19,4)	22 (22,4)	0,63
Doença renal crônica	03 (4,5)	03 (4,1)	1,00
Covid19	09 (13,6)	12 (12,4)	0,81
Imunocompetente	07 (10,4)	05 (5,2)	0,23
Topografia das lesões			
Seios da face	64 (95,5)	95 (96,9)	0,68
Palato	16 (23,9)	13 (13,3)	0,08
Órbita/olhos	34 (50,7)	70 (71,4)	0,007
Sistema nervoso central	16 (23,9)	36 (36,7)	0,08
Gênero causador da doença			0,50
<i>Rhizopus</i>	21 (31,3)	31 (31,6)	
<i>Rhizomucor</i>	02 (3,0)	01 (1,0)	
<i>Mucor</i>	02 (3,0)	09 (9,2)	
<i>Lictheimia</i>	01 (1,5)	02 (2,0)	
<i>Cunninghamella</i>	01(1,5)	0 (0,0)	
<i>Apophysomyces</i>	02 (3,0)	01 (1,0)	
<i>Saksenea</i>	0 (0,0)	01 (1,0)	
Terapia de indução			0,01
AmB Desoxicolato	28 (41,8)	61 (62,2)	
AmB Lipossomal	39 (58,2)	37 (37,8)	
Cirurgia de desbridamento	62 (92,5)	74 (75,5)	0,005

AmB = anfotericina B

Tabela 5. Análise multivariada dos fatores prognósticos na mucormicose rino-órbito-cerebral.

	Odds Ratio (IC95%)	Valor de p
Idade	1,02 (1,01 – 1,04)	0,01
Sexo masculino	0,65 (0,30 – 1,44)	0,29
Diabete melito	1,64 (0,75 – 3,61)	0,21

Transplante renal	0,13 (0,01 – 1,27)	0,08
Cirrose hepática	3,23 (0,34 – 30,27)	0,30
Topografia das lesões		
Palato	0,54 (0,20 – 1,43)	0,21
Órbita/olhos	2,26 (1,04 – 4,93)	0,04
Sistema nervoso central	1,52 (0,64 – 3,57)	0,34
Terapia de indução		
AmB Desoxicolato (referência)	...	
AmB Lipossomal	0,42 (0,21 – 0,91)	0,03
Cirurgia de desbridamento	0,20 (0,06 – 0,67)	0,009

AmB = anfotericina B; IC95% = intervalo de confiança 95%. Todas as variáveis apresentadas nesta tabela foram aquelas selecionadas para o modelo final, pois apresentaram valor de $p \leq 0,1$ na análise bivariada.

Na busca dos casos e séries de casos não foi possível avaliar a segurança do uso de Anfotericina B, pois os relatos não deixaram claro a ocorrência de eventos adversos, exceto quando isso foi motivo de descontinuação do fármaco, e mesmo nestes casos, não houve descrição exata e detalhada do evento adverso ocorrido.

9. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

Com relação aos estudos de relatos de caso e relato de séries de casos, a confiança na evidência analisada foi classificada como começando no ponto mais baixo de evidência, de acordo com a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) [109] e, portanto, não é possível considerar evidências mais altas para esses tipos de estudos. A avaliação da qualidade da evidência encontra-se no Quadro 3.

Quadro 3. Avaliação da qualidade da evidência a partir da ferramenta GRADE.

Certainty assessment							Sumário de Resultados				
Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Overall certainty of evidence	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (95% CI)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com Anfotericina B complexo lipídico	Com Anfotericina B lipossomal		Risco com Anfotericina B complexo lipídico	Diferença de risco com Anfotericina B lipossomal

Sucesso terapêutico alcançado na fase de indução

165 (106 estudos observacionais)	não grave ^a	muito grave ^b	grave ^c	não grave	nenhum	⊕○○○ Muito baixa	28/89 (31.5%)	39/76 (51.3%)	-	Baixo	
										-	-

CI: Confidence interval, Intervalo de confiança a. Para a avaliação da qualidade dos estudos incluídos foram utilizados os instrumentos do JBI. Na avaliação da qualidade, os estudos incluídos preencheram mais de 80% dos critérios considerados necessários para a apresentação adequada do desenho do estudo e para 100% foi aplicada “yes” para as questões consideradas essenciais para a inclusão na revisão; **b.** Os resultados não foram agrupados estatisticamente (metanálise), portanto a sobreposição dos intervalos de confiança (CI) e a heterogeneidade (I²) dos estudos não foram avaliados; **c.** Devido a escassez de evidências comparando a anfotericina B lipossomal com a anfotericina B complexo lipídico optou-se pela utilização da evidência indireta, baseada na comparação entre a anfotericina B lipossomal e a anfotericina B desoxicolato, para responder à pergunta de pesquisa proposta.

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O tratamento da mucormicose permanece um grande desafio em decorrência da elevada mortalidade que esta doença apresenta. Pela rápida evolução clínica na maioria dos pacientes, principalmente os imunossuprimidos, que pode correr de poucas horas a poucos dias, é imperativo que se utilize um tratamento potente e com penetração adequada nos tecidos comprometidos. Na forma rino-órbito-cerebral, o envolvimento de órbita e de sistema nervoso central são sinais importantes de complicação, associados a maior risco de óbito.

Por ser uma doença de baixa incidência e elevada gravidade, existe grande dificuldade na realização de ensaios clínicos robustos que ofereçam maior nível de evidência acerca do tratamento da mucormicose. Os guidelines internacionais baseiam-se em série de casos e revisões sistemáticas de casos e série de casos para apoiar as recomendações. Este estudo objetivou contribuir com esta questão, buscando evidência específica sobre o tratamento da forma rino-órbito-cerebral. Pela escassez de ensaios clínicos e estudo observacionais, este estudo buscou realizar uma revisão sistemática de casos e série de casos. No entanto, a busca do comparador representou importante desafio, pois diante do cenário nacional, em que a anfotericina B complexo lipídico é distribuída pelo Ministério da Saúde para tratamento da mucormicose, este deveria ser o comparador principal. Mas, foram identificados apenas quatro relatos de casos que utilizaram este fármaco como monoterapia no tratamento de indução, o que não permitiu utilizá-lo na revisão. Desta forma, a anfotericina B lipossomal foi comparada a anfotericina B desoxicolato. Os resultados foram evidentes para apontar a superioridade de eficácia da lipossomal sobre a desoxicolato (51,3 vs 31,5%; $p=0,01$) e corroborados na análise multivariada que identificou o uso da lipossomal como preditor independente de melhor prognóstico [OR=0,42 (0,19 - 0,91); $p=0,03$]. Estes dados fortalecem sobremaneira as recomendações que já têm sido preconizadas por guidelines internacionais e endossadas pelo Ministério da Saúde do Brasil (vide NOTA TÉCNICA GVIMS/GGTES/ANVISA Nº 04/2021).

11. REFERÊNCIAS

1. Zedini A, Mekni A, Ferchichi L, Bel Haj Salah M, Kharrat S, Zainine R, et al. Mucormycose rhinocérébrale: à propos d'un cas. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 2006;36(10):517-9.
2. Lmekki S, Zaki Z, El Alami MN. Mucormycose rhinocérébrale. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 2012;42(4):171-3.
3. Nieto-Ríos JF, Moreno-Coral LF, Zapata-Cárdenas A, Ocampo-Kohn C, Aristizabal-Alzate A, Serna-Higueta LM, Ramírez-Sánchez IC, Zuluaga-Valencia GA. Tratamiento exitoso de mucormicosis rino-órbito-cerebral en un paciente trasplantado renal [Successful treatment of rhino-orbital-cerebral mucormycosis in a kidney transplant patient]. *Nefrología*. 2014;34(1):120-4. Spanish. doi: 10.3265/Nefrología.pre2013.Nov.12084. PMID: 24463869.
4. Righi E, Giacomazzi CG, Lindstrom V, Albarello A, Soro O, Miglino M et al. A case of *Cunninghamella bertholletiae* rhino-cerebral infection in a leukaemic patient and review of recent published studies. *Mycopathologia*. 2008 Jun;165(6):407-410.
5. Uraguchi K, Kozakura K, Oka S, Higaki T, Makihara S, Imai T, et al. A case of rhinocerebral mucormycosis with brain abscess drained by endoscopic endonasal skull base surgery. *Medical Mycology Case Reports*. 2020;30:22-5.

6. Gumral R, Yıldızoglu U, Saracli MA, Kaptan K, Tosun F, Yildiran ST. A Case of Rhinoorbital Mucormycosis in a Leukemic Patient with a Literature Review from Turkey. *Mycopathologia*. 2011;172(5):397.
7. Mohammadi F, Badri M, Safari S, Hemmat N. A case report of rhino-facial mucormycosis in a non-diabetic patient with COVID-19: a systematic review of literature and current update. *BMC Infectious Diseases*. 2021;21(1):906.
8. Giglio M, Caggiano G, De Blasi R, Brienza N, Bucaria V, Ladisa P, et al. A fatal rhino-cerebral zygomycosis in a young woman with latent diabetes mellitus and cerebral blood vessel agenesis. *Medical Mycology*. 2010;48(2):394-7.
9. Lin S-Y, Lu P-L, Tsai K-B, Lin C-Y, Lin W-R, Chen T-C, et al. A Mucormycosis Case in a Cirrhotic Patient Successfully Treated with Posaconazole and Review of Published Literature. *Mycopathologia*. 2012;174(5):499-504.
10. Turan MN, Tatar E, Yaprak M, Arda B, Kitiş Ö, Metin DY, et al. A mucormycosis case presented with orbital apex syndrome and hemiplegia in a renal transplant patient. *International Urology and Nephrology*. 2013;45(6):1815-9.
11. Frantzeska Frantzeskaki, Chryssi Diakaki, Michail Rizos, Maria Theodorakopoulou, Panagiotis Papadopoulos, Anastasia Antonopoulou. A series of fungal infections with rare presentation in critically ill patients: Diagnostic and treatment challenges. *Pneumon* 2015, 28(2):167-172.
12. Avelar Rodriguez D, Ochoa Virgen G, Miranda Ackerman RC. A tip from the nose: rhinocerebral mucormycosis in a patient with alcoholic liver cirrhosis and cocaine abuse, an uncommon association. *BMJ Case Rep*. 2017;2017:bcr2017220730.
13. Anders UM, Taylor EJ, Martel JR, Martel JB. Acute orbital apex syndrome and rhino-orbito-cerebral mucormycosis. *Int Med Case Rep J*. 2015;8:93-6.
14. Gargouri M, Marrakchi C, Feki W, Charfi S, Maaloul I, Lahiani D, Elleuch E, Koubaa M, Mnif Z, Ayadi A, Boudawara T, Ben Jemaa M. Combination of amphotericin B and caspofungin in the treatment of mucormycosis. *Med Mycol Case Rep*. 2019 Sep 21;26:32-37. doi: 10.1016/j.mmcr.2019.09.006. PMID: 31667058; PMCID: PMC6812035.
15. Sharma R, Bairagi S, Das S, Kumar J. Amphotericin B induced hypokalemia in a diabetic patient with rhino-orbitocerebral mucormycosis. *Anaesth Pain & Intensive Care* 2017;21(1):90-93
16. Gupta N, Soneja M. Amphotericin-induced pancytopenia in a patient with rhino-orbital mucormycosis. *Postgraduate Medical Journal*. 2020;96(1139):572.
17. Shinde RV, Karande GS, Mohite ST, Patil SR. Rhino-orbital mucormycosis in diabetes mellitus. *J Clin Diagn Res*. 2013 Jun;7(6):1145-7. doi: 10.7860/JCDR/2013/5528.3083. Epub 2013 Jun 1. PMID: 23905123; PMCID: PMC3708218.
18. Song YM, Shin SY. Bilateral ophthalmic artery occlusion in rhino-orbito-cerebral mucormycosis. *Korean J Ophthalmol*. 2008;22(1):66-9.
19. Ramos A, Cuervas-Mons V, Noblejas A, Baños I, Duran P, Marcos R, et al. Breakthrough Rhinocerebral Mucormycosis in a Liver Transplant Patient Receiving Caspofungin. *Transplantation Proceedings*. 2009;41(5):1972-5.
20. Tabarsi P, Khalili N, Pourabdollah M, Sharifynia S, Safavi Naeini A, Ghorbani J, et al. Case Report: COVID-19-associated Rhinosinusitis Mucormycosis Caused by *Rhizopus arrhizus*: A Rare but Potentially Fatal Infection Occurring After Treatment with Corticosteroids. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2021;105(2):449-53.
21. Aydogdu I, Sari R, Mizrak B. Case Report. Rhinocerebral zygomycosis. *Mycoses*. 2001;44(1-2):59-60.
22. Wali YA, Al Lamki Z, Al Kindi H, Taqi AM, Shah W, Soliman H, et al. Case Report. Successful outcome of invasive nasal sinus zygomycosis in a child with relapsed acute lymphoblastic leukaemia due to liposomal amphotericin B. *Mycoses*. 2001;44(5):195-9.
23. Mohammadi R, Meidani M, Mostafavizadeh K, Iraj B, Hamedani P, Sayedain SMA, et al. Case series of rhinocerebral mucormycosis occurring in diabetic patients. *Caspian J Intern Med*. 2015;6(4):243-6.

24. Dimaka K, Mallis A, Naxakis SS, Marangos M, Papadas TA, Stathas T, et al. Chronic rhinocerebral mucormycosis: a rare case report and review of the literature. *Mycoses*. 2014;57(11):699-702.
25. Merchant S, Reichman R, Koval CE. Rhinocerebral zygomycosis in an HIV-infected man during therapy with an investigational CCR5 inhibitor. *AIDS*. 2007 Jul 31;21(12):1666-9. doi: 10.1097/QAD.0b013e328274257b. PMID: 17630574.
26. Mardani M, Yadegarynia D, Tehrani S. Combination Antifungal Treatment for Sino-Orbito-Cerebral Mucormycosis: A Case Report, *Arch Clin Infect Dis*. 2016 ; 11(1):e28345.
27. El Zein S, El-Sheikh J, Zakhem A, Ibrahim D, Bazarbachi A, Kanj SS. Mucormycosis in hospitalized patients at a tertiary care center in Lebanon: a case series. *Infection*. 2018;46(6):811-21.
28. Deboni MCZ, Pozzani VR, Lisboa T, Hiraki K, Viplich R, Naclério-Homem MG. Mucormycosis in an immunocompetent patient: Follow-up of 1 year after treatment. *Acta Oto-Laryngologica*. 2006;126(9):993-6.
29. Alabaz D, Yılmaz G, Uğuz A, Özdemir S, Şaşmaz İ, Bayram İ. Mucormycosis in a pediatric population: a review of 20 cases from southern Turkey. *Turk J Pediatr*. 2021;63(1):11-22. doi: 10.24953/turkjped.2021.01.002. PMID: 33686822.
30. Mastroianni A. Paranasal sinus mucormycosis in an immunocompetent host: efficacy and safety of combination therapy with Liposomal Amphotericin B and adjuvant rHuGM-CSF. *Infez Med*. 2004 Dec;12(4):278-83. PMID: 15729020.
31. Crisan AM, Ghiaur A, Stancioaca MC, Bardas A, Ghita C, Manea CM, et al. Mucormycosis during Imatinib treatment: case report. *J Med Life*. 2015;8(3):365-70.
32. Arce-Salinas CA, Pérez-Silva E. Mucormycosis complications in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2010;19(8):985-8.
33. Palou EY, Ramos MA, Cherenfant E, Duarte A, Fuentes-Barahona IC, Zambrano LI, Muñoz-Lara F, Montoya-Ramirez SA, Cardona-Ortiz AF, Valle-Reconco JA, Montenegro-Idrogo JJ, Bonilla-Aldana DK, Paniz-Mondolfi AE, Rodriguez-Morales AJ. COVID-19 Associated Rhino-Orbital Mucormycosis Complicated by Gangrenous and Bone Necrosis-A Case Report from Honduras. *Vaccines (Basel)*. 2021 Jul 27;9(8):826. doi: 10.3390/vaccines9080826. PMID: 34451951; PMCID: PMC8402527.
34. Dökmetaş HS, Canbay E, Yılmaz S, Elaldi N, Topalkara A, Öztoprak İ, et al. Diabetic ketoacidosis and rhino-orbital mucormycosis. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2002;57(2):139-42.
35. O'Neill BM, Alessi AS, George EB, Piro J. Disseminated Rhinocerebral Mucormycosis: A Case Report and Review of the Literature. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2006;64(2):326-33.
36. Shigemura T, Nishina S, Nakazawa H, Matsuda K, Yaguchi T, Nakazawa Y. Early detection of Rhizopus DNA in the serum of a patient with rhino-orbital-cerebral mucormycosis following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *International Journal of Hematology*. 2016;103(3):354-5.
37. Imbernón A, Agud JL, Cuétara MS, Casqueiro JC, Nuñez P, Domínguez AR, Bullido E, Stchigel AM. Successful therapy of progressive rhino-orbital mucormycosis caused by Rhizopus arrhizus with combined and sequential antifungal therapy, surgery and hyperbaric therapy. *Medical Mycology Case Reports*, 2014; 6:51-54.
38. Kok J, Gilroy N, Halliday C, Lee OC, Novakovic D, Kevin P, et al. Early use of posaconazole in the successful treatment of rhino-orbital mucormycosis caused by Rhizopus oryzae. *Journal of Infection*. 2007;55(3):e33-e6.
39. Scheckenbach K, Cornely O, Hoffmann TK, Engers R, Bier H, Chaker A, et al. Emerging therapeutic options in fulminant invasive rhinocerebral mucormycosis. *Auris Nasus Larynx*. 2010;37(3):322-8.

40. Kaya O, Alp Çavuş S, Turhan Ö, Isiköz Taşbakan M, Pullukçu H, Ertuğrul MB, Şenol S, Çetin ÇB, Özhak Baysan B, Sayin Kutl S, Metin DY, Avcı M, Mermut G, Avkan Oğuz V, Yapar N. Evaluation of patients with zygomycosis. *Turk J Med Sci*. 2014;44(3):476-83. doi: 10.3906/sag-1303-48. PMID: 25558652.
41. Grant JM, St-Germain G., McDonald JC, Successful treatment of invasive Rhizopus infection in a child with thalassemia, *Medical Mycology*, Volume 44, Issue 8, December 2006, Pages 771–775, <https://doi.org/10.1080/13693780600930186>
42. Ataseven H, Yüksel I, Gültuna S, Köklü S, Uysal S, Basar O, Sasmaz N. Fatal rhinocerebral mucormycosis under the shade of hepatic encephalopathy. *Ann Hepatol*. 2010 Oct-Dec;9(4):462-4. PMID: 21057167.
43. Pan J, Tsui C, Li M, Xiao K, de Hoog GS, Verweij PE, Cao Y, Lu H, Jiang Y. First Case of Rhinocerebral Mucormycosis Caused by *Lichtheimia ornata*, with a Review of *Lichtheimia* Infections. *Mycopathologia*. 2020 Jun;185(3):555-567. doi: 10.1007/s11046-020-00451-y. Epub 2020 May 9. PMID: 32388712.
44. Diwakar J, Samaddar A, Konar SK, Bhat MD, Manuel E, Hb V, et al. First report of COVID-19-associated rhino-orbito-cerebral mucormycosis in pediatric patients with type 1 diabetes mellitus. *Journal of Medical Mycology*. 2021;31(4):101203.
45. Jiang Y, Lu H. From the Pharynx to the Brain: A Case of Rapidly Progressing Mucormycosis. *Mycopathologia*. 2019;184(6):797-8.
46. Juvekar MR, Juvekar RV, Tendolkar UM. Fronto-ethmoidal mucormycosis — a case report. *Indian Journal of Otolaryngology and Head and Neck Surgery*. 2000;52(3):269-71.
47. Samanta DR, Senapati SN, Sharma PK, Shruthi BS, Paty PB, Sarangi G. Hard palate perforation in acute lymphoblastic leukemia due to mucormycosis — a case report. *Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion*. 2009;25(1):36-9.
48. Galletta K, Alafaci C, D’Alcontres FS, Mormina Enrico Maria ME, Cavallaro M, Ricciardello G, Vinci S, Grasso G, Granata F. Imaging features of perineural and perivascular spread in rapidly progressive rhino-orbital-cerebral mucormycosis: A case report and brief review of the literature. 31-May-2021;12:245
49. Gleissner B, Schilling A, Anagnostopolous I, Siehl I, Thiel E. Improved Outcome of Zygomycosis in Patients with Hematological Diseases? *Leukemia & Lymphoma*. 2004;45(7):1351-60.
50. Dhiwakar M, Thakar A, Bahadur S. Improving outcomes in rhinocerebral mucormycosis - early diagnostic pointers and prognostic factors. *The Journal of Laryngology & Otology*. 2003;117(11):861-5.
51. Fazeli MA, Rezaei L, Javadirad E, Iranfar K, Khosravi A, Amini Saman J, et al. Increased incidence of rhino-orbital mucormycosis in an educational therapeutic hospital during the COVID-19 pandemic in western Iran: An observational study. *Mycoses*. 2021;64(11):1366-77.
52. Joos ZP, Patel BCK. Intraorbital Irrigation of Amphotericin B in the Treatment of Rhino-Orbital Mucormycosis. *Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery*. 2017;33(1).
53. Chopra H, Dua K, Malhotra V, Gupta RP, Puri H. Invasive fungal sinusitis of isolated sphenoid sinus in immunocompetent subjects. *Mycoses*. 2006;49(1):30-6.
54. Odessey E, Cohn A, Beaman K, Schechter L. Invasive Mucormycosis of the Maxillary Sinus: Extensive Destruction with an Indolent Presentation. *Surgical Infections*. 2008;9(1):91-8.
55. Kim DW, Heo ST, Jeon S-Y, Kim JY, Lim MH, Bae I-G, et al. Invasive paranasal mucormycosis with peripheral eosinophilia in an immunocompetent patient. *Medical Mycology*. 2010;48(2):406-9.

56. Pelton RW, Peterson EA, Patel BC, Davis K. Successful treatment of rhino-orbital mucormycosis without exenteration: the use of multiple treatment modalities. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2001 Jan;17(1):62-6. doi: 10.1097/00002341-200101000-00012. PMID: 11206749.
57. El-Mahallawy HA, Khedr R, Taha H, Shalaby L, Mostafa A. Investigation and Management of a Rhizomucor Outbreak in a Pediatric Cancer Hospital in Egypt. *Pediatric Blood & Cancer*. 2016;63(1):171-3.
58. Ashkenazi-Hoffnung L, Bilavsky E, Levy I, Grisaru G, Sadot E, Ben-Ami R, et al. Isavuconazole As Successful Salvage Therapy for Mucormycosis in Pediatric Patients. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2020;39(8).
59. Ladurner R, Brandacher G, Steurer W, Schneeberger S, Bösmüller C, Freund MC, Kreczy A, Königsrainer A, Margreiter R. Lessons to be learned from a complicated case of rhino-cerebral mucormycosis in a renal allograft recipient. *Transpl Int*. 2003 Dec;16(12):885-9. doi: 10.1007/s00147-003-0648-5. Epub 2003 Aug 27. PMID: 12942168.
60. Handzel O, Landau Z, Halperin D. Liposomal amphotericin B treatment for rhinocerebral mucormycosis: how much is enough? *Rhinology*. 2003 Sep;41(3):184-6. PMID: 14579660.
61. Pellicelli, Adriano M et al. Liver cirrhosis and rhino-orbital mucormycosis, a possible but rare association: description of a clinical case and literature review. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2009, v. 13, n. 4, pp. 314-316.
62. Park SK, Jung H, Kang MS. Localized bilateral paranasal mucormycosis: a case in an immunocompetent patient. *Acta Otolaryngol*. 2006 Dec;126(12):1339-41. doi: 10.1080/00016480500316852. PMID: 17101598.
63. Jain N, Madhu S V. Long term management challenges in diabetic patients with rhino-orbito-cerebral mucormycosis. *Clinical Diabetology*. 2020; 9(2):138-140.
64. Auluck A. Maxillary necrosis by mucormycosis. a case report and literature review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2007 Sep 1;12(5):E360-4. PMID: 17767099.
65. Chauhan K, Soni D, Sarkar D, Karuna T, Sharma B, Singh S, Karkhur S. Mucormycosis after COVID-19 in a patient with diabetes. *Lancet*. 2021 Aug 21;398(10301):e10. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01641-X. Epub 2021 Aug 4. PMID: 34363754; PMCID: PMC8336972.
66. Aslani J, Eizadi M, Kardavani B, Khoddami-Vishteh HR, Nemati E, Hoseini SM, Einollahi B. Mucormycosis after kidney transplantations: report of seven cases. *Scand J Infect Dis*. 2007;39(8):703-6. doi: 10.1080/00365540701299590. PMID: 17654347.
67. Szalai G, Fellegi V, Szabó Z, Vitéz LC. Mucormycosis mimicks sinusitis in a diabetic adult. *Ann N Y Acad Sci*. 2006 Nov;1084:520-30. doi: 10.1196/annals.1372.010. PMID: 17151326.
68. Ammari L, Kilani B, Tiouiri H, Kanoun F, Goubontini A, Mnif E, Zouiten F, Chaker E, Ben Chaabane T. Mucormycosis: four case reports. *Tunis Med*. 2008 Feb;86(2):165-8. PMID: 18444535.
69. Vazquez L, Mateos JJ, Sanz-Rodriguez C, Perez E, Caballero D, San Miguel JF. Successful treatment of rhinocerebral zygomycosis with a combination of caspofungin and liposomal amphotericin B. *Haematologica*. 2005 Dec;90(12 Suppl):ECR39. PMID: 16464754.
70. Rao SP, Kumar KR, Rokade VR, Khanna V, Pal C. Orbital Apex Syndrome due to mucormycosis caused by *Rhizopus microsporum*. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006 Jan;58(1):84-7. doi: 10.1007/BF02907751. PMID: 23120247; PMCID: PMC3450617.
71. Venugopal A, Marya A. Palatal mucormycosis in a patient with SARS-CoV-2 infection. *CMAJ*. 2021 Aug 16;193(32):E1254. doi: 10.1503/cmaj.211026. PMID: 34400485; PMCID: PMC8386488.
72. Kyrmizakis DE, Doxas PG, Hajioannou JK, Papadakis CE. Palate ulcer due to mucormycosis. *J Laryngol Otol*. 2002 Feb;116(2):146-7. doi: 10.1258/0022215021909917. PMID: 11827594.

73. Ruoppi P, Dietz A, Nikanne E, Seppa J, Markkanen H, Nuutinen J. Paranasal sinus mucormycosis: a report of two cases. *Acta Otolaryngol.* 2001 Dec;121(8):948-52. PMID: 11813901.
74. Manesh A, John AO, Mathew B, Varghese L, Rupa V, Zachariah A, Varghese GM. Posaconazole: an emerging therapeutic option for invasive rhino-orbito-cerebral mucormycosis. *Mycoses.* 2016 Dec;59(12):765-772. doi: 10.1111/myc.12529. Epub 2016 Jul 22. PMID: 27443253.
75. Taj-Aldeen SJ, Falamarzi A, AlMuzrkchi A, Guarro J. Rare pediatric rhino-orbital infection caused by *Saksenaeva vasiformis*. *Infection.* 2012 Dec;40(6):703-7. doi: 10.1007/s15010-012-0338-2. Epub 2012 Sep 24. PMID: 23001544.
76. Farojov R, Aydın O, Yılmaz C, İakobadze Z, Doğanay L, Camlı D, Demireller A, Küçükgül SC, Kılıç M. Rhino-Orbita-Maxillary Mucormycosis After Liver Transplantation: A Case Report. *Transplant Proc.* 2016 Nov;48(9):3210-3213. doi: 10.1016/j.transproceed.2016.08.016. PMID: 27932183.
77. Martínez-Herrera E, Frías-De-León MG, Julián-Castrejón A et al. Rhino-orbital mucormycosis due to *Apophysomyces ossiformis* in a patient with diabetes mellitus: a case report. *BMC Infect Dis.* 20(20):614. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05337-4>
78. Bayindir Y, Aydogdu I, Bayindir T, Kaya E, Kuzucu C, Alkan A, Ersoy Y: Rhino-Orbito-Cerebral Mucormycosis in Transfusion- Associated Graft-versus-Host Disease: Case Report. *Transfus Med Hemother* 2005;32:252-254. doi: 10.1159/000087922
79. Liang KP, Tleyjeh IM, Wilson WR, Roberts GD, Temesgen Z. Rhino-orbitocerebral mucormycosis caused by *Apophysomyces elegans*. *J Clin Microbiol.* 2006 Mar;44(3):892-8. doi: 10.1128/JCM.44.3.892-898.2006. PMID: 16517873; PMCID: PMC1393113.
80. Sanavi S, Afshar R, Afshin-Majd S. Rhino-orbitocerebral mucormycosis in a patient with idiopathic crescentic glomerulonephritis. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2013 Jul;24(4):768-72. doi: 10.4103/1319-2442.113878. PMID: 23816728.
81. Reddy SS, Rakesh N, Chauhan P, Sharma S. Rhinocerebral Mucormycosis Among Diabetic Patients: An Emerging Trend. *Mycopathologia.* 2015 Dec;180(5-6):389-96. doi: 10.1007/s11046-015-9934-x. Epub 2015 Sep 9. PMID: 26349570.
82. Cheng Y, Gao Y, Liu XY, Wang GY, Zhang GQ, Gao SQ. Rhinocerebral mucormycosis caused by *Rhizopus arrhizus* var. *tonkinensis*. *J Mycol Med.* 2017 Dec;27(4):586-588. French. doi: 10.1016/j.mycmed.2017.10.001. Epub 2017 Nov 7. PMID: 29122529.
83. Wehl G, Hoegler W, Kropshofer G, Meister B, Fink FM, Heitger A. Rhinocerebral mucormycosis in a boy with recurrent acute lymphoblastic leukemia: long-term survival with systemic antifungal treatment. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2002 Aug-Sep;24(6):492-4. doi: 10.1097/00043426-200208000-00017. PMID: 12218600.
84. Akçay A, Altun B, Usalan C, Güneş D, Ulusoy S, Kiykim AA, Erdem Y, Yasavul U, Turgan C, Çağlar S. Rhinocerebral mucormycosis in a patient with membranous glomerulonephritis. *Nephron.* 2000 Nov;86(3):352-3. doi: 10.1159/000045796. PMID: 11096298.
85. Singh V, Singh M, Joshi C, Sangwan J. Rhinocerebral mucormycosis in a patient with type 1 diabetes presenting as toothache: a case report from Himalayan region of India. *BMJ Case Rep.* 2013 Oct 30;2013:bcr2013200811. doi: 10.1136/bcr-2013-200811. PMID: 24172773; PMCID: PMC3822077.
86. Nehara HR, Puri I, Singhal V, Ih S, Bishnoi BR, Sirohi P. Rhinocerebral mucormycosis in COVID-19 patient with diabetes a deadly trio: Case series from the north-western part of India. *Indian J Med Microbiol.* 2021 Jul;39(3):380-383. doi: 10.1016/j.ijmmb.2021.05.009. Epub 2021 May 26. PMID: 34052046; PMCID: PMC8153224.
87. Mondy KE, Haughey B, Custer PL, Wippold FJ 2nd, Ritchie DJ, Mundy LM. Rhinocerebral mucormycosis in the era of lipid-based amphotericin B: case report and literature review. *Pharmacotherapy.* 2002 Apr;22(4):519-26. doi:

- 10.1592/phco.22.7.519.33679. PMID: 11939688. Rhinocerebral mucormycosis in the era of lipid-based amphotericin B: case report and literature review
88. Cagatay AA, Oncü SS, Calangu SS, Yildirmak TT, Ozsüt HH, Eraksoy HH. Rhinocerebral mucormycosis treated with 32 gram liposomal amphotericin B and incomplete surgery: a case report. *BMC Infect Dis.* 2001;1:22. doi: 10.1186/1471-2334-1-22. Epub 2001 Nov 23. PMID: 11737868; PMCID: PMC60655.
89. Galletti B, Gazia F, Galletti C, Perani F, Ciodaro F, Freni F, Galletti F. Rhinocerebral mucormycosis with dissemination to pontine area in a diabetic patient: Treatment and management. *Clin Case Rep.* 2019 Jun 5;7(7):1382-1387. doi: 10.1002/ccr3.2255. PMID: 31360493; PMCID: PMC6637368.
90. Munir N, Jones NS. Rhinocerebral mucormycosis with orbital and intracranial extension: a case report and review of optimum management. *J Laryngol Otol.* 2007 Feb;121(2):192-5. doi: 10.1017/S0022215106003409. Epub 2006 Nov 30. PMID: 17134533.
91. Thomas S, Singh VD, Vaithilingam Y, Thayil SC, Kothari R. Rhinocerebral mucormycosis--a case report. *Oral Maxillofac Surg.* 2012 Jun;16(2):233-6. doi: 10.1007/s10006-011-0292-7. Epub 2011 Sep 28. PMID: 21952910.
92. Singh V, Sharma B, Sen R, Agrawal S, Bhagol A, Bali R. Rhinocerebral mucormycosis: a diagnostic challenge and therapeutic dilemma in immunocompetent host. *J Oral Maxillofac Surg.* 2012 Jun;70(6):1369-75. doi: 10.1016/j.joms.2011.06.209. Epub 2011 Aug 24. PMID: 21864966.
93. Hilal AA, Taj-Aldeen SJ, Mirghani AH. Rhinoorbital mucormycosis secondary to *Rhizopus oryzae*: a case report and literature review. *Ear Nose Throat J.* 2004 Aug;83(8):556, 558-60, 562. PMID: 15487636.
94. Maini A, Tomar G, Khanna D, Kini Y, Mehta H, Bhagyasree V. Sino-orbital mucormycosis in a COVID-19 patient: A case report. *Int J Surg Case Rep.* 2021 May;82:105957. doi: 10.1016/j.ijscr.2021.105957. Epub 2021 May 4. PMID: 33964720; PMCID: PMC8093005.
95. Rassi SJ, Melkane AE, Rizk HG, Dahoui HA. Sinonasal mucormycosis in immunocompromised pediatric patients. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2009 Dec;31(12):907-10. doi: 10.1097/MPH.0b013e3181bdbcba0. PMID: 19855305.
96. Mimouni O, Curto CL, Danvin JB, Thomassin JM, Dessi P. Sinonasal mucormycosis: case report. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2010 Mar;127(1):27-9. doi: 10.1016/j.anorl.2010.02.007. Epub 2010 Mar 30. PMID: 20822753.
97. Bakr A, Wafa E, Fouda A, Elagroudy A, Gheith O, Sobh M, Shokeir A, Ghoneim M. Successful treatment of mucormycosis in a renal allograft recipient. *Clin Exp Nephrol.* 2008 Jun;12(3):207-10. doi: 10.1007/s10157-008-0028-7. Epub 2008 Mar 20. PMID: 18351288.
98. Mtibaa L, Halwani C, Tbini M, Boufares S, Souid H, Ben Sassi R, Gharsallah H, Ben Mhamed R, Akkari K, Jemli B. Successful treatment of rhino-facial mucormycosis in a diabetic patient. *Med Mycol Case Rep.* 2020 Jan 16;27:64-67. doi: 10.1016/j.mmcr.2020.01.003. PMID: 32123659; PMCID: PMC7036620.
99. Vetrone G, Grazi GL, Ercolani G, Ravaioli M, Faenza S, Enrico B, Tumietto F, Pinna AD. Successful treatment of rhinomaxillary form of mucormycosis infection after liver transplantation: a case report. *Transplant Proc.* 2006 Jun;38(5):1445-7. doi: 10.1016/j.transproceed.2006.02.102. PMID: 16797328.
100. Miller RP, Farrugia L, Leask J, Khalsa K, Khanna N, Melia L. Successful treatment of *Rhizopus arrhizus* rhino-orbital-cerebral mucormycosis with isavuconazole salvage therapy following extensive debridement. *Med Mycol Case Rep.* 2021 Mar 17;32:39-42. doi: 10.1016/j.mmcr.2021.03.005. PMID: 33816097; PMCID: PMC8010354.
101. Barron MA, Lay M, Madinger NE. Surgery and treatment with high-dose liposomal amphotericin B for eradication of craniofacial zygomycosis in a patient with Hodgkin's disease who had undergone allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Clin Microbiol.* 2005 Apr;43(4):2012-4. doi: 10.1128/JCM.43.4.2012-2014.2005. PMID: 15815047; PMCID: PMC1081393.

102. Fairley C, Sullivan TJ, Bartley P, Allworth T, Lewandowski R. Survival after rhino-orbital-cerebral mucormycosis in an immunocompetent patient. *Ophthalmology*. 2000 Mar;107(3):555-8. doi: 10.1016/s0161-6420(99)00142-6. PMID: 10711895.
103. Ahmadikia K, Hashemi SJ, Khodavaissy S, Getso MI, Alijani N, Badali H, Mirhendi H, Salehi M, Tabari A, Mohammadi Ardehali M, Kord M, Roilides E, Rezaie S. The double-edged sword of systemic corticosteroid therapy in viral pneumonia: A case report and comparative review of influenza-associated mucormycosis versus COVID-19 associated mucormycosis. *Mycoses*. 2021 Aug;64(8):798-808. doi: 10.1111/myc.13256. Epub 2021 Mar 5. PMID: 33590551; PMCID: PMC8013756.
104. Khafagy R, Gupta S, Campisi P, Waters V. Treatment of localized mucormycosis using nasal amphotericin B irrigation in pediatric oncology. *Pediatr Blood Cancer*. 2020 Apr;67(4):e28175. doi: 10.1002/pbc.28175. Epub 2020 Jan 11. PMID: 31925929.
105. Ho HC, Liew OH, Teh SS, Hanizasurana H, Ibrahim M, Shatriah I. Unilateral rhino-orbital-cerebral mucormycosis with contralateral endogenous fungal endophthalmitis. *Clin Ophthalmol*. 2015 Mar 25;9:553-6. doi: 10.2147/OPHTH.S82204. PMID: 25848206; PMCID: PMC4378873.
106. Kulendra K, Habibi M, Butler C, Clarke P, Howard D. Use of posaconazole in the treatment of infective rhinocerebral mucormycosis. *J Laryngol Otol*. 2010 Dec;124(12):1314-7. doi: 10.1017/S0022215110000678. Epub 2010 Apr 14. PMID: 20388246.
107. Moola S, Munn Z, Tufanaru C, Aromataris E, Sears K, Sfetcu R, Currie M, Qureshi R, Mattis P, Lisy K, Mu P-F. Chapter 7: Systematic reviews of etiology and risk. In: Aromataris E, Munn Z (Editors). *JBI Manual for Evidence Synthesis*. JBI, 2020. Available from <https://synthesismanual.jbi.global>
108. Munn Z, Barker T, Moola S, Tufanaru C, Stern C, McArthur A, Stephenson M, Aromataris E. Methodological quality of case series studies, *JBI Evidence Synthesis*, doi: 10.11124/JBISRIR-D-19-00099
109. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University and Evidence Prime, 2021. Available from gradepro.org.

ANEXO 2 - AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Análise de Custo-Efetividade

Anfotericina B Lipossomal no tratamento da mucormicose rino-órbito-cerebral

Janeiro de 2022

1. APRESENTAÇÃO

Este documento se refere à avaliação de ampliação de uso da anfotericina B lipossomal para pessoas diagnosticadas com mucormicose rino-órbito-cerebral, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), demandada pela Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (SVS/MS). A presente análise econômica foi elaborada pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HCFMB), em colaboração com a Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar a custo-efetividade, na perspectiva do SUS.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

3. INTRODUÇÃO

Foi realizada uma avaliação para estimar a relação de custo-efetividade incremental (RCEI) do uso da anfotericina B lipossomal comparado à anfotericina B complexo lipídico, para o tratamento de pacientes com mucormicose rino-órbito-cerebral. O desenho do estudo seguiu as premissas das Diretrizes Metodológicas de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde (1). Com a finalidade de aumentar a transparência do estudo proposto, os principais aspectos dos estudos foram sumarizados no Quadro 1, conforme o *checklist CHEERS Task Force Report* (2).

Quadro 1. Características do modelo de análise de custo-efetividade.

Antecedentes e objetivos	A mucormicose é uma infecção fúngica que, em geral, causa doença grave em indivíduos imunossuprimidos, especialmente aqueles com significativas desordens metabólicas tal como o diabetes descontrolado. A anfotericina B é considerada o fármaco de escolha para o tratamento antifúngico na mucormicose. Mas houve sempre uma limitação perante esta formulação de anfotericina B, pois doses elevadas, necessárias para um tratamento mais eficaz, causam efeitos colaterais impeditivos de seu uso, principalmente nefrotoxicidade. Com o desenvolvimento das formulações lipídicas, tanto lipossomal quanto a complexo lipídico, foi possível melhorar o tratamento da mucormicose. Desta forma, estas formulações são consideradas hoje como fármacos de primeira linha na terapia de indução da mucormicose. Neste contexto, existe uma discussão sobre qual formulação lipídica deve ser indicada, em especial nos pacientes com comprometimento do sistema nervoso central. Este comprometimento é relativamente comum nos pacientes com a forma rino-órbito-cerebral. Na forma rino-órbito-cerebral da mucormicose o envolvimento do sistema nervoso central é comum e muitas vezes difícil de ser identificado de forma precoce. Por isso, os guidelines internacionais recomendam que esta forma clínica deva ser tratada com a formulação de anfotericina B lipossomal em altas doses, como medida para melhorar a sobrevida destes pacientes. Esta análise visa avaliar a viabilidade de ampliar o uso da anfotericina B lipossomal, já distribuída pelo Ministério da Saúde para tratamento da leishmaniose visceral, para a forma rino-órbito-cerebral da mucormicose.
População-alvo	Pacientes tanto adultos (> 18 anos) quanto crianças (< menores de 18 anos) diagnosticados com mucormicose na forma rino-órbito-cerebral
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde (SUS)
Comparadores	Anfotericina B lipossomal (intervenção) <i>versus</i> Anfotericina B complexo lipídico (comparador)
Horizonte temporal	1 ano
Taxa de desconto	Não aplicado, de acordo com as Diretrizes do MS, que preconizam a não adoção de taxa de desconto com horizontes temporais de até 1 ano
Medidas de efetividade	Sucesso terapêutico na terapia de indução caracterizado pela resolução completa da doença ou o controle clínico adequado (resolução total ou parcial dos sintomas e, ou, sinais evidentes de melhora radiológica).
Estimativa de custos	Banco de Preço em Saúde (BPS) e Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED)
Moeda	Real (R\$)
Modelo escolhido	Árvore de decisão
Análise de sensibilidade	Foi realizada uma análise de sensibilidade probabilística.

4. MÉTODOS

4.1 População-alvo

O estudo incluiu tanto indivíduos adultos (> 18 anos) quanto crianças (< 18 anos) com diagnóstico confirmado de mucormicose na forma rino-órbito-cerebral.

4.2 Perspectiva

A perspectiva adotada é a do Sistema Único de Saúde (SUS).

4.3 Comparadores

Anfotericina B lipossomal (intervenção) *versus* Anfotericina B complexo lipídico (comparador)

4.4 Horizonte temporal

1 ano

4.5 Taxa de desconto

Não aplicado, de acordo com as Diretrizes do MS, que preconizam a não adoção de taxa de desconto com horizontes temporais de até 1 ano.

4.6 Desfechos de saúde

Sucesso terapêutico, caracterizado pela resolução completa da doença ou o controle clínico adequado (resolução total ou parcial dos sintomas e, ou, sinais evidentes de melhora radiológica).

4.7 Estimativa de recursos e custos

Para a estimativa de custos foi realizada consulta ao Banco de Preços em Saúde (BPS) e à Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Para o cálculo, foi utilizada a média ponderada das compras realizadas nos últimos 18 meses, conforme o SIASG, via BPS, no valor de R\$ 1.386,48 por unidade de anfotericina B lipossomal (frasco-ampola de 20mL contendo 50mg de ingrediente ativo). A Anfotericina B lipossomal não consta no convênio ICMS 87/02 do Conselho Nacional de Política Fazendária (CONFAZ) e, portanto, não está isenta de ICMS. O preço PMVG incluindo ICMS

de 18% e a média ponderada do preço praticado em compras públicas, conforme o SIASG no BPS, está representado no Quadro 2.

Quadro 2. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) disponibilizados pela câmara de regulação do mercado de medicamentos (CMED) e o preço praticado em compras públicas federais, de acordo com a base de dados SIASG.

Apresentação	Preço PMVG 18%*	Preço unitário praticado em compras públicas**
Anfotericina B lipossomal (frasco-ampola de 20mL contendo 50 mg de anfotericina B encapsulada em lipossomas)	R\$ 1.699,08	R\$ 1.386,48

*LISTA DE PREÇO DE MEDICAMENTO - PREÇO FÁBRICA (ICMS 18%) E MÁXIMO DE VENDA AO GOVERNO (ICMS 18%), da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), publicada em 07/11/2021 às 10h00min e atualizada em 10/11/2021 às 20h00min.

**Média ponderada das compras realizadas nos últimos 18 conforme o SIASG, via Banco de Preços em Saúde (BPS). Acesso em 21/11/2021.

Em relação ao comparador, a anfotericina B complexo lipídico, foi realizado um levantamento de custo utilizando-se a média ponderada das compras realizadas nos últimos 18 meses, conforme o SIASG, via BPS, no valor de R\$ 1.162,46 por unidade de anfotericina B complexo lipídico (frasco-ampola de 20 mL contendo 100 mg de pó liofilizado). O preço PMVG incluindo ICMS de 18% e a média ponderada do preço praticado em compras públicas está representado no Quadro 3. Para realização da avaliação econômica foi utilizado o valor de aquisição da anfotericina B complexo lipídico pelo Departamento de Logística em Saúde/Ministério da Saúde, correspondente a R\$ 508,35.

Quadro 3. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) disponibilizados pela câmara de regulação do mercado de medicamentos (CMED) e o preço praticado em compras públicas federais, de acordo com a base de dados SIASG.

Apresentação	Preço PMVG 18%*	Preço unitário praticado em compras públicas**
Anfotericina B Complexo Lipídico 5mg/mL (frasco-ampola de 20mL contendo 100 mg de anfotericina)	2.605,17	R\$ 508,35

*LISTA DE PREÇO DE MEDICAMENTO - PREÇO FÁBRICA (ICMS 18%) E MÁXIMO DE VENDA AO GOVERNO (ICMS 18%), da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), publicada em 07/11/2021 às 10h00min e atualizada em 10/11/2021 às 20h00min.

**Média ponderada das compras realizadas nos últimos 18 conforme o Departamento de Logística em Saúde/Ministério da Saúde Acesso em 21/11/2021.

Para a diária de internação foi considerado o valor empregado pelo SUS para tratamento clínico de doenças infecciosas (micoses), conforme fornecido pelo SIGTAP (acesso em 23/11/2021), correspondente a R\$ 465,31.

Para os valores dos antifúngicos e da diária de internação foram consideradas uma variação de 20% para a análise de sensibilidade.

A tabela 1 apresenta o cálculo de custos diários de ambas as formulações lipídicas da anfotericina B, considerando a média de uso e doses recomendadas. A tabela 2 apresenta os custos referentes a todo o tratamento da mucormicose, considerando os custos do antifúngico e da internação.

Tabela 1. Custos relacionados ao antifúngico no tratamento da terapia de indução na mucormicose rino-órbito-cerebral.

	Valor unitário (R\$)	Dose mínima diária (mg/kg)	Frascos/dia	Custo diário (R\$)	Dose máxima diária (mg/Kg)	Frascos/dia	Custo diário (R\$)
ABCL ¹ (frascos de 100 mg)	508,35 (406,68 – 610,02)	5	3 – 4	1.779,22 (1.220,04 – 2.440,08)	10*	6 – 8	3.558,45 (2.440,08 – 4.880,16)
L-Amb ² (frascos de 50 17 mg)	1.386,48 (1.109,18 – 1.663,77)	5	6 – 8	9.705,36 (6.655,08 – 13.310,16)	10	12 – 16	19.410,72 (13.310,16 – 26.620,32)

1 – ABCL = anfotericina B complexo lipídico; 2 – L – Amb = anfotericina B lipossomal.

*A dose de 10 mg/kg/dia da ABCL tem fraca evidência sobre efeito no desfecho clínico e efeitos colaterais.

Tabela 2. Cálculo do custo do tratamento antifúngico na terapia de indução da mucormicose rino-órbito-cerebral.

	Tempo de uso (dias)	Custo para dose de 5 mg/kg (R\$)	Custo para dose de 10 mg/kg (R\$)	Custo de internação (R\$)
ABCL ¹				
Sucesso terapêutico	40,0 [19,0 – 73,0]	71.168,80 (23.180,76 – 178.125,84)	142.338,00 (46.361,52 – 356.251,68)	18.612,40 (8.840,89 – 33.967,63)
Falha	7,5 [3,5 – 15,5]	13.344,15 (4.270,14 – 37.821,24)	26.688,37 (8.540,28 – 75.642,48)	3.489,82 (1.628,58 – 7.212,30)
L-Amb ²				
Sucesso terapêutico	42,0 [25,0 – 52,0]	407.625,12 (166.377,00 – 692.128,32)	815.250,24 (332.754,00 – 1.384.256,64)	19.543,02 (11.632,75 – 24.196,12)
Falha	10,0 [4,0 – 15,0]	97.053,60 (26.620,32 – 199.652,40)	194.107,20 (53.240,64 – 399.304,80)	4.653,10 (1.861,24 – 6.979,65)

1 – ABCL = anfotericina B complexo lipídico; 2 – L – Amb = anfotericina B lipossomal.

4.8 Eficácia

Foi considerado uma eficácia do tratamento de indução para a anfotericina B lipossomal foi de 51,3% e de 31,5% para a anfotericina B complexo lipídico, conforme os resultados da revisão sistemática de relatos e série de casos realizada para este fim. Mediante estes achados, foi organizada a tabela 3 que apresenta a probabilidade dos eventos clínicos.

Tabela 3. Probabilidades dos desfechos clínicos.

	Probabilidade do evento
Anfotericina B complexo lipídico	
Sucesso terapêutico	0,315 (0,220 – 0,422)
Falha	0,681 (0,578 – 0,780)
Anfotericina B lipossomal	
Sucesso terapêutico	0,513 (0,396 – 0,629)
Falha	0,487 (0,371 – 0,604)

4.9 Pressupostos

Durante a revisão sistemática realizada para comparação entre as diferentes formulações de anfotericina B para tratamento de indução da mucormicose rino-órbito-cerebral foram encontrados apenas quatro casos que se enquadraram nos critérios de inclusão do estudo, o que não permitiu utilizar este grupo para comparação quanto à eficácia e parâmetros clínicos. Desta forma, o estudo envolveu dois grupos, um tratado com anfotericina B desoxicolato e outro com anfotericina B lipossomal. Porém, para a avaliação econômica o comparador de interesse é a anfotericina B complexo lipídico, uma vez que este fármaco já é distribuído pelo Ministério da Saúde para tratamento da mucormicose. Desta forma, como pressuposto desta avaliação, os desfechos e parâmetros clínicos identificados para a anfotericina B desoxicolato foram aplicados à anfotericina B complexo lipídico.

4.10 Modelo econômico

Foi utilizada construída uma árvore de decisão para a presente avaliação econômica.

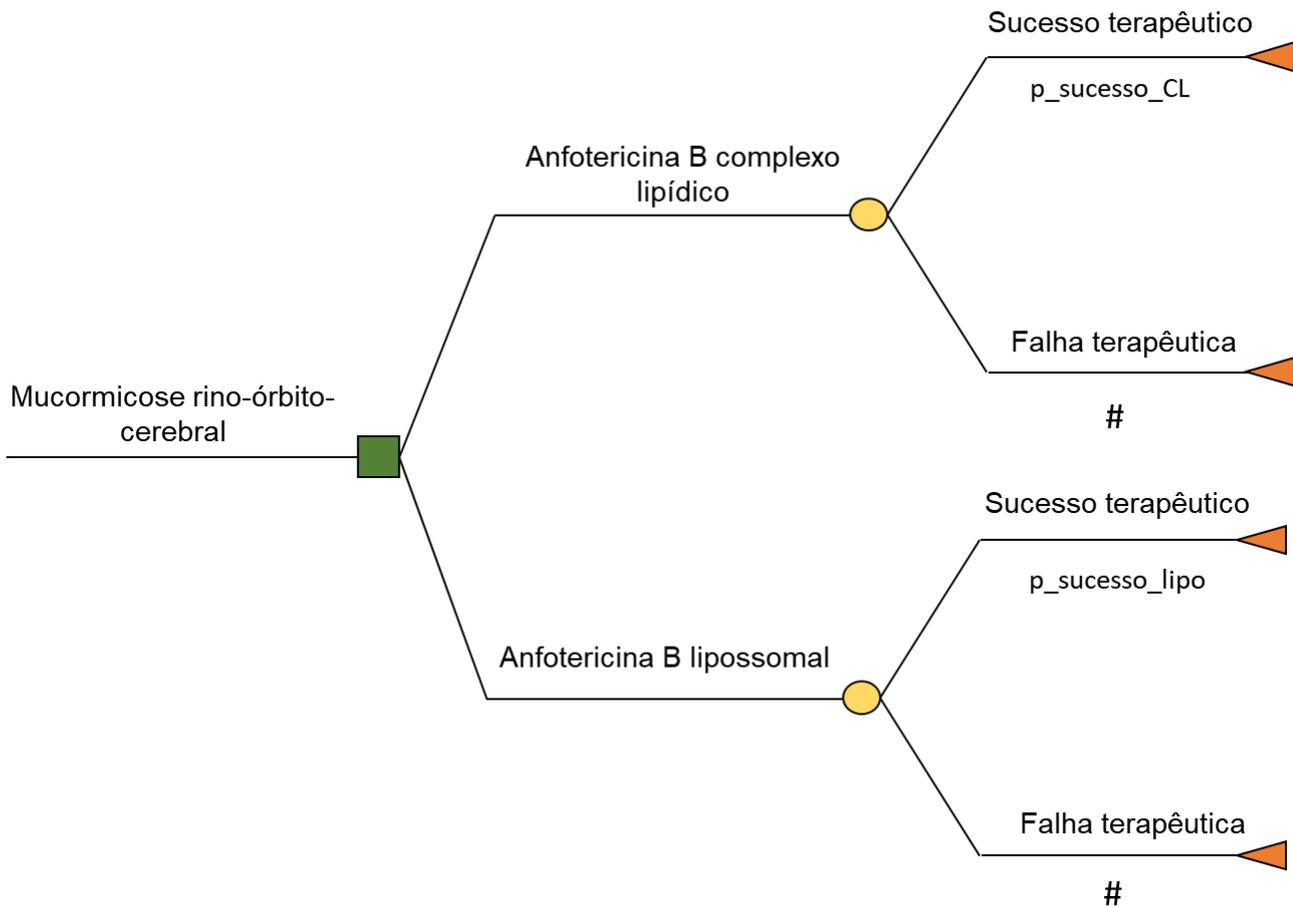


Figura 1. Árvore de decisão na terapia de indução da mucormicose rino-órbito-cerebral.

4.11 Análise de sensibilidade

Para a análise de sensibilidade foi considerada uma variação dos valores unitários dos antifúngicos e diária de internação de 20%. Para o tempo de tratamento e hospitalização considerou-se a mediana, primeiro e terceiro quartis para as variações deste período. Para as probabilidades dos eventos clínicos, considerou-se o intervalo de confiança de 95%.

5. RESULTADOS

Conforme as probabilidades apresentadas, foram calculados os custos finais do tratamento, conforme apresenta a tabela 4. Importante considerar que este cálculo se baseou em dados de mundo real, mediante a revisão sistemática de casos e série de casos de pacientes com a forma rino-órbito-cerebral da mucormicose que recebem tratamento com anfotericina B. Desta forma, o tempo de usado para cálculo foi baseado na resposta terapêutica que estes pacientes tiveram ao tratamento.

Tabela 4. Custo final do tratamento da mucormicose rino-órbito-cerebral.

	Custo para dose de 5 mg/kg (R\$)	Custo para dose de 10 mg/kg (R\$)
ABCL¹		
Sucesso terapêutico	28.281,08 (7.044,76 - 89.503,44)	50.699,38 (12.144,53 - 164.672,55)
Falha	11.463,93 (3.409,46 - 35.126,16)	20.551,35 (5.877,60 - 64.626,73)
Total	39.745,01 (10.454,22 - 124.629,60)	71.250,73 (18.022,13 - 229.299,28)
L-Amb²		
Sucesso terapêutico	219.137,25 (70.491,86 - 450.568,07)	428.248,94 (136.377,15 - 885.916,78)
Falha	49.531,16 (10.566,65 - 124.805,75)	96.796,27 (20.442,79 - 245.395,80)
Total	268.668,41 (81.058,51 - 575.373,82)	525.045,21 (156.819,94 - 1.131.312,58)

1 – ABCL = anfotericina B complexo lipídico; 2 – L – Amb = anfotericina B lipossomal.

A tabela 5 apresenta os resultados finais, indicando a custo-efetividade e a razão incremental pelo uso da anfotericina B lipossomal no tratamento da mucormicose rino-órbito-cerebral. O tratamento com monoterapia com anfotericina B lipossomal na dose de 5 mg/kg/dia mostrou um custo incremental de R\$ 228.923,40 (70.604,29 - 450.744,22), enquanto que na dose de 10 mg/kg/dia o valor foi de R\$ 453.794,48 (138.797,81 - 902.013,30). A razão de custo-efetividade incremental foi de R\$ 1.156.178,78/sucesso terapêutico (401.160,74 - 2.177.508,31) para tratamento na dose de 5 mg/kg/dia e de R\$ 2.291.891,31/sucesso terapêutico (788.623,92 - 4.357.552,17) para a dose de 10 mg/kg/dia.

Se considerado um cenário hipotético, baseado nas recomendações internacionais e da ANVISA (NOTA TÉCNICA GVIMS/GGTES/ANVISA Nº 04/2021) [3], o tempo de tratamento seria em média de 10 semanas. Neste contexto, o custo final de tratamento com anfotericina B complexo lipídico na dose de 5 mg/kg/dia seria de R\$ 60.955,82 (24.172,97 – 138.116,42) enquanto que de lipossomal na mesma dose seria R\$ 414.759,92 (168.468,42 – 852.646,48), tendo uma razão de custo-efetividade incremental de R\$ 1.786.889,39/sucesso terapêutico (697.079,46 – 4.059.829,87). Para a dose de 10 mg/kg/dia o custo final do tratamento com anfotericina B complexo lipídico seria de R\$ 109.275,26 (41.672,00 – 254.112,95) e com a lipossomal seria de R\$ 810.544,33 (325.927,61 – 1.676.492,15), com uma razão de custo-efetividade incremental de R\$ 3.541.762,98/sucesso terapêutico (1.373.215,51 – 8.081.700,00).

Tabela 5. Custo-efetividade e razão incremental (RCEI) no tratamento de indução da mucormicose rino-órbito-cerebral.

	Tratamento com 5 mg/kg		Tratamento com 10 mg/kg	
	Complexo lipídico	Lipossomal	Complexo lipídico	Lipossomal
Custo (R\$)	39.745,01 (10.454,22 - 124.629,60)	268.668,41 (81.058,51 - 575.373,82)	71.250,73 (18.022,13 - 229.299,28)	525.045,21 (156.819,94 - 1.131.312,58)
Custo incremental (R\$)		228.923,40 (70.604,29 - 450.744,22)		453.794,48 (138.797,81 - 902.013,30)
Efetividade	0,315 (0,220 – 0,422)	0,513 (0,396 – 0,629)	0,315 (0,220 – 0,422)	0,513 (0,396 – 0,629)
Efetividade incremental		0,198 (0,176 – 0,207)		0,198 (0,176 – 0,207)
RCEI		1.156.178,78 (401.160,74 - 2.177.508,31)		2.291.891,31 (788.623,92 - 4.357.552,17)

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conforme esperado, os custos estimados no tratamento da mucormicose rino-órbito-cerebral com anfotericina B lipossomal se mostraram maiores do que o seu comparador, a anfotericina B complexo lipídico. Tem-se, aqui, um cenário em que a intervenção proposta apresenta maior eficácia e maior custo. A análise do impacto orçamentário é fundamental para se decidir a viabilidade do uso da intervenção no cenário do SUS.

7. REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2ª edição. Brasília; 2014.
2. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)—Explanation and Elaboration: A Report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force.
3. NOTA TÉCNICA GVIMS/GGTES/ANVISA Nº 04/2021 – Orientações para vigilância, identificação, prevenção e controle de infecções fúngicas invasivas em serviços de saúde no contexto da pandemia da COVID-19 – 14.06.2021.

ANEXO 3 – Análise de Impacto Orçamentário

Análise Impacto Orçamentário **Anfotericina B Lipossomal no tratamento da mucormicose rino-órbito-cerebral**

Janeiro de 2022

1. APRESENTAÇÃO

Este documento se refere à avaliação de ampliação de uso da anfotericina B lipossomal no tratamento de pessoas diagnosticadas com mucormicose rino-órbito-cerebral, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), demandada pela Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (SVS/MS). O presente estudo foi elaborado pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HCFMB), em colaboração com a Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de estimar o impacto orçamentário da anfotericina B lipossomal, para o tratamento da mucormicose rino-órbito-cerebral, na perspectiva do SUS.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

3. INTRODUÇÃO

Foi realizada análise para estimar o impacto orçamentário com a ampliação de uso da anfotericina B lipossomal, no Sistema Único de Saúde (SUS), comparado ao esquema de anfotericina B desoxicolato de sódio, para o tratamento de pessoas diagnosticadas com mucormicose rino-órbito-cerebral.

4. MÉTODOS

4.1 Perspectiva

A análise do impacto orçamentário adotou a perspectiva do SUS, por ser o detentor do orçamento em âmbito federal, conforme recomendado pelas Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde (1).

4.2 Horizonte temporal

5 anos, segundo as Diretrizes do MS.

4.3 Preço proposto para ampliação de uso

Para o cálculo do impacto orçamentário foi utilizada a média ponderada das compras realizadas nos últimos 18 meses conforme o SIASG, via BPS, no valor de R \$1.386,48 por unidade de anfotericina B lipossomal (frasco-ampola de 20mL contendo 50mg de ingrediente ativo). Foi incluído também o PMVG com ICMS de 18% de acordo com a CMED, no valor de R\$ 1.699,08. O PMVG 18% e a média ponderada do preço praticado em compras públicas, conforme o SIASG no BPS, estão representados no Quadro 2.

Quadro 2. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) disponibilizados pela câmara de regulação do mercado de medicamentos (CMED) e o preço praticado em compras públicas federais, de acordo com a base de dados SIASG.

Apresentação	Preço PMVG 18%*	Preço unitário praticado em compras públicas**
Anfotericina B lipossomal (frasco-ampola de 20mL contendo 50 mg de anfotericina B encapsulada em lipossomas)	1.699,08	1.386,48

*LISTA DE PREÇO DE MEDICAMENTO - PREÇO FÁBRICA (ICMS 18%) E MÁXIMO DE VENDA AO GOVERNO (ICMS 18%), da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), publicada em 07/11/2021 às 10h00min e atualizada em 10/11/2021 às 20h00min.

**Média ponderada das compras realizadas nos últimos 18 conforme o SIASG, via Banco de Preços em Saúde (BPS). Acesso em 21/11/2021.

Em relação ao comparador, a anfotericina B complexo lipídico, foi realizado um levantamento de custo utilizando-se a média ponderada das compras realizadas nos últimos 18 meses, conforme o SIASG, via BPS, no valor de R\$ 1.162,46 por unidade de anfotericina B complexo lipídico (frasco-ampola de 20 mL contendo 100 mg de pó liofilizado). O seu preço PMVG com ICMS de 18% e a média ponderada do preço praticado em compras públicas estão representados no Quadro 3. Para realização da análise de impacto orçamentário foi utilizado o valor de aquisição da anfotericina B complexo lipídico pelo Departamento de Logística em Saúde/Ministério da Saúde, correspondente a R\$ 508,35.

Quadro 3. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) disponibilizados pela câmara de regulação do mercado de medicamentos (CMED) e o preço praticado em compras públicas federais, de acordo com a base de dados SIASG.

Apresentação	Preço PMVG 18%*	Preço unitário praticado em compras públicas**
Anfotericina B Complexo Lipídico 5mg/mL (frasco-ampola de 20mL contendo 100 mg de anfotericina)	2.605,17	R\$ 508,35

*LISTA DE PREÇO DE MEDICAMENTO - PREÇO FÁBRICA (ICMS 18%) E MÁXIMO DE VENDA AO GOVERNO (ICMS 18%), da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), publicada em 07/11/2021 às 10h00min e atualizada em 10/11/2021 às 20h00min.
 **Média ponderada das compras realizadas nos últimos 18 conforme o Departamento de Logística em Saúde/Ministério da Saúde. Acesso em 21/11/2021.

4.4 Custos de tratamento

Considerando o período de hospitalização tanto para pacientes que evoluem para o sucesso terapêutico nesta fase, assim como aqueles que falham e evoluem para o óbito, utilizando-se a dose padrão de 5 mg/kg/dia foi estimado um custo de tratamento de R\$ 268.668,41 (81.058,51 - 575.373,82) para a monoterapia com anfotericina B lipossomal e R\$ 39.745,01 (10.454,22 - 124.629,60) para a anfotericina B complexo lipídico (comparador). Para a dose máxima de 10 mg/kg/dia, empregada para casos com comprometimento de sistema nervoso central, o custo estimado do tratamento de indução foi de R\$ 525.045,21 (156.819,94 - 1.131.312,58) para a anfotericina B lipossomal e 71.250,73 (18.022,13 - 229.299,28) para a anfotericina B complexo lipídico (comparador). A tabela 1 apresenta estes dados.

Tabela 1. Custo final do tratamento de indução da mucormicose rino-órbito-cerebral

	Custo para dose de 5 mg/kg (R\$)	Custo para dose de 10 mg/kg (R\$)
ABCL ¹	39.745,01 (10.454,22 - 124.629,60)	71.250,73 (18.022,13 - 229.299,28)
L-Amb ²	268.668,41 (81.058,51 - 575.373,82)	525.045,21 (156.819,94 - 1.131.312,58)

1 – ABCL = anfotericina B complexo lipídico; 2 – L – Amb = anfotericina B lipossomal.

4.5 População

A mucormicose não é uma doença de notificação compulsória, de forma que não é possível saber com mais precisão o número de casos presentes no Brasil. Os dados estimados de número de casos foram fornecidos pela área técnica da Secretaria de Vigilância em Saúde (CGDR/DCCI/SVS/MS), mediante as dispensações de anfotericina B complexo lipídico realizadas. Devido a pandemia da Covid-19 houve aumento significativo do número de casos de mucormicose, que correspondem a aproximadamente 50% da atual demanda de solicitação de tratamento. Para o ano de 2021, está estimado um total de 120 casos, sendo 58 relacionados a Covid-19. Com a ampliação do programa vacinal contra a Covid-19 estima-se uma redução destes casos para os próximos dois anos, ao mesmo tempo que um certo aumento deva ocorrer por maior sensibilização das equipes de assistência pelo desenvolvimento de um sistema de informação de micoses pela CGDR/DCCI/SVS/MS e divulgação de protocolo de vigilância. Desta forma, espera-se para o ano de 2022, 40% a menos de casos (72 pacientes), seguido de aumento de 17% para o ano de 2023 (84 pacientes), 7,1% para o ano de 2024 (90 pacientes) e 6,2% para 2025 (96 pacientes) e 2026 (102 pacientes), conforme apresenta a tabela 2. Para estimativa dos casos da forma rino-órbito-cerebral, utilizamos dados da literatura internacional que apontam que esta forma clínica representa cerca de 70% do total de casos de mucormicose [2 - 4].

Tabela 2. Estimativa do número de casos de mucormicose de 2022 a 2026 e dos casos de forma rino-órbito-cerebral.

Ano	Casos estimados de mucormicose	Casos estimados da forma rino-órbito-cerebral
2022	72	50
2023	84	59
2024	90	63
2025	96	67
2026	102	72

5. RESULTADOS

Considerando os dados de custos de tratamento apresentados na tabela 1 e da estimativa de casos da tabela 2, e que haveria uma difusão de 100% no Brasil da anfotericina B lipossomal, a partir de sua ampliação de uso para pacientes com a forma rino-órbito-cerebral da mucormicose, foi realizada a análise de impacto orçamentário, conforme é apresentado na tabela 3.

Tabela 3. Análise de impacto orçamentário da ampliação de uso da anfotericina B lipossomal para tratamento de indução da mucormicose rino-óbito-cerebral no Sistema Único de Saúde.

Cenário na dose de 5 mg/kg/dia					
Ano	2022	2023	2024	2025	2026
População	50	59	63	67	72
ABCL ¹	1.987.250,50	2.344.955,59	2.503.935,63	2.662.915,67	2.861.640,72
L-AmB ²	13.433.420,50	15.851.436,19	16.926.106,83	18.000.783,47	19.344.125,52
Impacto incremental	11.446.170,00	13.506.480,60	14.422.171,20	15.337.867,80	16.482.484,80
Cenário na dose de 10 mg/kg/dia					
Ano	2022	2023	2024	2025	2026
População	50	59	63	67	72
ABCL ¹	3.562.536,50	4.203.793,07	4.488.795,99	4.773.798,91	5.130.052,56
L-AmB ²	26.252.260,50	30.977.677,39	33.077.848,23	35.178.029,07	37.803.255,12
Impacto incremental	22.689.724,00	26.773.884,32	28.589.052,24	30.404.230,16	32.673.202,56

1 – ABCL = anfotericina B complexo lipídico; 2 – L – Amb = anfotericina B lipossomal.

Desta forma, observa-se que o impacto orçamentário incremental seria de R\$ 11.446.170,00 para o cenário da dose de 5 mg/kg/dia e de R\$ 22.689.724,00 para o cenário da dose de 10 mg/kg/dia para o ano de 2022. O impacto incremental acumulado dos próximos cinco anos seria de R\$ 71.195.174,40 para o cenário da dose de 5 mg/kg/dia e de R\$ 141.130.093,28 para o cenário da dose de 10 mg/kg/dia.

Em um cenário mais extremo, pode-se estimar um número maior de pacientes ao ano, cerca de 120 casos, sendo que 70% podem ser da forma rino-óbito-cerebral, o que resulta em 84 casos. Nesta condição, observa-se um impacto incremental de R\$ 19.229.565,60 para tratamento com doses de 5 mg/kg/dia e R\$ R\$ 38.118.736,32 para tratamento com 10 mg/kg/dia, sendo o impacto incremental acumulado de R\$ 96.147.828,00 para tratamento com doses de 5 mg/kg/dia e de R\$ 190.593.681,60 para tratamento com 10 mg/kg/dia.

6. LIMITAÇÕES

Uma importante limitação do estudo realizado diz respeito à estimativa da população-alvo. Por não ser uma doença de notificação compulsória, os dados sobre mucormicose baseiam-se nas solicitações realizadas a CGDR/DCCI/SVS/MS para aquisição da anfotericina B complexo lipídico para tratamento. Porém, está sendo implantado um sistema de informação de micoses no país e em breve espera-se que se tenha dados que permitam uma estimativa mais real. Outra limitação pode referir-se à aquisição da anfotericina B lipossomal. Os valores aqui empregados são os praticados no mercado nacional. Porém, é sabido que há possibilidade de aquisição diretamente no mercado estrangeiro por custo inferior, o que pode ser uma opção menos onerosa ao sistema público nacional, mas cujo valor certamente recebe as variações do dólar americano. Outra questão a ser considerada é que não se sabe ao certo se doses acima de 5 mg/kg/dia para a anfotericina B complexo lipídico são eficazes para tratamento de mucormicose com comprometimento

do sistema nervoso central, pela escassez de evidência. Por isso, deve-se levar em conta que para este tratamento, talvez não haja comparador identificado para a anfotericina B lipossomal.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Foi realizada uma análise de impacto orçamentário dentro das possibilidades apresentadas para o cenário nacional quanto ao tratamento da mucormicose rino-órbito-cerebral com anfotericina B lipossomal. Em um cenário mais esperado, mediante a evolução da pandemia da Covid-19 e do sistema de informação em micoses a ser implantado pela Secretaria de Vigilância em Saúde (CGDR/DCCI/SVS/MS), espera-se um impacto orçamentário de até R\$ 15.337.867,80 para a dose de 5 mg/kg/dia e R\$ 30.404.230,16 para a dose de 10 mg/kg/dia. Em situação mais atípica, com recrudescência da pandemia da Covid-19, poderia se esperar um aumento maior do número de casos de mucormicose, em que o impacto orçamentário seria de R\$ 19.229.565,60 para tratamento com doses de 5 mg/kg/dia e R\$ R\$ 38.118.736,32 para tratamento com 10 mg/kg/dia. Importante considerar que não se sabe a real eficácia da anfotericina B complexo lipídico (fármaco atualmente liberado pelo Ministério da Saúde) para tratamento da mucormicose, especialmente na forma rino-órbito-cerebral, pela falta evidência científica, e que até o momento, a anfotericina B lipossomal é o antifúngico com mais respaldo técnico para este fim.

8. REFERÊNCIAS

1. da Saúde. M. Diretriz Metodológica de análise de impacto orçamentário. Manual para o sistema de saúde do Brasil. 2014 [Internet]. [cited 2020 Feb 26]. Available from: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/novembro/10/Diretrizes-metodologicas-manual-de-analise-de-impacto-orcamentario-cienciasus.pdf>
2. Patel A, Kaur H, Xess I, Michael JS, Savio J, Rudramurthy S, Singh R, Shastri P, Umabala P, Sardana R, Kindo A, Capoor MR, Mohan S, Muthu V, Agarwal R, Chakrabarti A. A multicentre observational study on the epidemiology, risk factors, management and outcomes of mucormycosis in India. *Clin Microbiol Infect*. 2020 Jul;26(7):944.e9-944.e15. doi: 10.1016/j.cmi.2019.11.021. Epub 2019 Dec 4. PMID: 31811914.
3. Prakash H, Ghosh AK, Rudramurthy SM, Singh P, Xess I, Savio J, Pamidimukkala U, Jillwin J, Varma S, Das A, Panda NK, Singh S, Bal A, Chakrabarti A. A prospective multicenter study on mucormycosis in India: Epidemiology, diagnosis, and treatment. *Med Mycol*. 2019 Jun 1;57(4):395-402. doi: 10.1093/mmy/myy060. PMID: 30085158.
4. Bonifaz A, Tirado-Sánchez A, Hernández-Medel ML, Araiza J, Kassack JJ, Del Angel-Arenas T, Moisés-Hernández JF, Paredes-Farrera F, Gómez-Apo E, Treviño-Rangel RJ, González GM. Mucormycosis at a tertiary-care center in Mexico. A 35-year retrospective study of 214 cases. *Mycoses*. 2021 Apr;64(4):372-380. doi: 10.1111/myc.13222. Epub 2020 Dec 13. PMID: 33253454.

