

МСКТ ДИАГНОСТИКА ОСТЕОМИЕЛИТА ВЕРХНЕЙ ЧЕЛЮСТИ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19

ЮНУСОВА ЛАЛИТА РИНАТОВНА, ORCID ID: 0000-0002-7807-9463, PhD, доцент кафедры онкологии и медицинской радиологии «Ташкентский государственный стоматологический институт», Узбекистан, 100047, Ташкент, Яшнабадский район, улица Тараққийёт, 103, тел. +99-871-2302073, e-mail: lolita_yunusova@mail.com
ИКРАМОВ ГАЙРАТ ОЛИМОВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-5772-8938, канд. мед. наук, доцент кафедры детской челюстно-лицевой хирургии «Ташкентский государственный стоматологический институт», Узбекистан, 100047, Ташкент, Яшнабадский район, улица Тараққийёт, 103, тел. +99-871-2302073, e-mail: gayrat_ikromov@mail.com

ХАЛМАНОВ БАХОДИР АБДУРАШИДОВИЧ, ORCID ID: 0000-0003-4282-7308, канд. мед. наук, доцент кафедры имплантологии «Ташкентский государственный стоматологический институт», Узбекистан, 100047, Ташкент, Яшнабадский район, улица Тараққийёт, 103, тел. +99-871-2302073, e-mail: bakhodir_kholmanov@mail.com

СУВОНОВ КАИМ ЖАХОНОВИЧ, ORCID ID: 0000-0001-6849-1326, докт. мед. наук, доцент кафедры имплантологии «Ташкентский государственный стоматологический институт», Узбекистан, 100047, Ташкент, Яшнабадский район, улица Тараққийёт, 103, тел. +99-871-2302073, e-mail: kayim_suvonov@mail.com

Реферат. Введение. COVID-19 широко известен как заболевание, вызывающее респираторную дисфункцию, однако, оно также связано с массой внелегочных проявлений и осложнений: желудочно-кишечные, гепатоцеллюлярные осложнения, неврологические заболевания, а также осложнения в челюстно-лицевой области. **Целью** данного исследования явилась диагностика остеомиелита верхней челюсти у пациентов, перенесших COVID-19, с помощью мультиспиральной компьютерной томографии. Материалы и методы. Мы ретроспективно оценили лучевую визуализацию и клинические данные 37 больных, в возрасте от 28 до 52 лет с остеомиелитом верхней челюсти, перенесших COVID-19. Среди больных преобладали мужчины. **Результаты и обсуждение.** У всех пациентов наблюдался синусит и офтальмологические симптомы. Закономерность анатомического поражения верхней челюсти, полости носа, верхнечелюстной пазухи, орбиты и решетчатых клеток последовательно наблюдалась у всех пациентов. **Заключение.** Прогрессирующее и быстрое течение, вовлечение кавернозного синуса, сосудистых структур, далее распространение вверх (внутричерепное) осложнения возможно является обычной эволюцией рино-офтальмо-церебрального мукормикоза. Мультипланарная томографическая визуализация позволяет оценить локализацию, характер, а также взаимоотношение окружающих структур, помогая в свою очередь планированию операции. Однако прогноз остается тяжелым, несмотря на радикальную операцию и проводимое противогрибковое лечение.

Ключевые слова: COVID-19, МСКТ, остеомиелит, верхняя челюсть, мукормикоз.

Для ссылки: Юнусова Л.Р., Икрамов Г.О., Халманов Б.А., Сувонов К.Ж. МСКТ диагностика остеомиелита верхней челюсти, у пациентов перенесших COVID-19. // Вестник современной клинической медицины. – 2022. – Т.15, вып.5. - С.81-85. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(5).81-85.

MSCT OF OSTEOMYELITIS OF THE UPPER JAW IN PATIENTS WHO HAD COVID-19

YUNUSOVA LALITA R., ORCID ID: 0000-0002-7807-9463, PhD, Associate Professor of the Department of Oncology and Medical Radiology, Tashkent State Dental Institute, Uzbekistan, 100047, Tashkent, Yashnabad district, 103 Taraqqiyot Street, tel. +99-871-2302073, e-mail: lolita_yunusova@mail.com

IKRAMOV GAYRAT O., ORCID ID: 0000-0002-5772-8938, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Pediatric Maxillofacial Surgery, Tashkent State Dental Institute, Uzbekistan, 100047, Tashkent, Yashnabad district, 103 Taraqqiyot Street, tel. +99-871-2302073, e-mail: gayrat_ikromov@mail.com

KHALMANOV BAHODIR A., ORCID ID: 0000-0003-4282-7308, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Implantology, Tashkent State Dental Institute, Uzbekistan, 100047, Tashkent, Yashnabad district, 103 Taraqqiyot Street, tel. +99-871-2302073, e-mail: bakhodir_kholmanov@mail.com

SUVONOV KAIM J., ORCID ID: 0000-0001-6849-1326, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Implantology, Tashkent State Dental Institute, Uzbekistan, 100047, Tashkent, Yashnabad district, 103 Taraqqiyot Street, tel. +99-871-2302073, e-mail: kayim_suvonov@mail.com

Abstract. Introduction. COVID-19 is widely known as a disease that causes respiratory dysfunction, however, it is also associated with a mass of extrapulmonary manifestations and complications, gastrointestinal, hepatocellular complications, neurological diseases, as well as complications in the maxillofacial region. **Aim.** The aim of this study was to diagnose osteomyelitis of the upper jaw in post COVID-19 patients using multispiral computed tomography. **Material and methods.** We retrospectively evaluated radiation imaging and clinical data of 37 patients, aged 28 to 52 years with osteomyelitis of the upper jaw, who underwent COVID-19. The male sex prevailed among the patients. **Results and discussion.** All patients had sinusitis and ophthalmic symptoms. The pattern of anatomical lesions of the upper jaw, nasal cavity, maxillary sinus, orbit, and lattice cells was consistently observed in all patients. **Conclusion.** Progressive and rapid course, involvement of the cavernous sinus, vascular structures, and further upward spread (intracranial) complications may be the usual evolution of rhinophthalmocerebral mucormycosis. Multiplanar tomographic imaging shows the localization, nature, as well as relationship of the surrounding structures, helping in turn to plan the operation. However, the prognosis remains difficult, despite radical surgery and, in particular, antifungal treatment.

Keywords: COVID-19, MSCT, osteomyelitis, upper jaw, mucormycosis.

For reference: Yunusova LT, Ikramov GO, Khalmanov BA, Suvonov KJ. MSCT of osteomyelitis of the upper jaw in patients who had COVID-19. Bulletin of Modern Clinical Medicine. 2022.15(5):81-85. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(5).81-85.

Введение. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) — это инфекционное заболевание, вызываемое коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2). COVID-19 имеет различные признаки и симптомы, но часто включает лихорадку, кашель, головную боль, гипоксию, тромбозмболические нарушения, утомляемость, одышку, диарею, аносмию и агевзию [1]. Около 1/3 случаев инфицирования протекают бессимптомно. Среди пациентов с симптомами у 81% наблюдаются симптомы от легкой до умеренной степени тяжести, в то время как у 14% развиваются тяжелые симптомы, а у 5% — критические симптомы [2]. Пациенты с ослабленным иммунитетом и пожилые люди подвергаются большему риску развития тяжелых симптомов. Симптомы могут проявляться через 1–14 дней после контакта с COVID-19, и у некоторых пациентов сохраняются различные постковидные симптомы в течение нескольких месяцев после выздоровления [3].

COVID-19 широко известен как заболевание, вызывающее респираторную дисфункцию, однако, оно также связано с массой внелегочных проявлений и осложнений: желудочно-кишечные, гепатоцеллюлярные осложнения, неврологические заболевания, а также осложнения в челюстно-лицевой области. В эту эпоху пандемии COVID-19 пациенты с различными сопутствующими заболеваниями, наиболее часто с сахарным диабетом, подвергаются повышенному риску вторичных инфекций и системных осложнений. В челюстно-лицевой области в 98% случаях развивается деструкция костных тканей, в последующем носящее название - остеомиелит [3].

Остеомиелит представляет собой воспалительное заболевание, поражающее кость, которое обычно начинается с костномозговых пространств, быстро вовлекает Гаверсову систему, с распространением на надкостницу пораженной области. Воспаление и отек, возникающие в результате инфекции, приводят к нарушению кровоснабжения, затем приводит к ишемии кости, которая впоследствии становится некротической [4].

Одной из основной причиной развития такого рода осложнения у пациентов, перенесших COVID-19, является мукормикоз, который представляет собой ангиоинвазивную грибковую инфекцию, вызываемую грибами порядка Mucorales, и обычно начинается в носу и околоносовых пазухах. Инфекция может возникнуть в результате вдыхания, проглатывания или загрязнения изъязвленной слизистой оболочки или кожи грибковыми спорами. Она быстро прогрессирует и потенциально деструктивна, опасна для жизни у лиц с ослабленным иммунитетом, истощением или диабетом [5,6,7].

Целью данного исследования явилась диагностика остеомиелита верхней челюсти у пациентов, перенесших COVID-19, с помощью многосрезовой компьютерной томографии.

Материалы и методы. Нами было проведено обследование с помощью мультиспиральной компьютерной томографии 37 пациентов с остеомие-

литом верхней челюсти. У всех пациентов в анамнезе была перенесена инфекция COVID-19, и они были госпитализированы в отделение интенсивной терапии. Пациенты обратились за консультацией после выздоровления от COVID-19 в отделение челюстно-лицевой хирургии клиники Ташкентского государственного стоматологического института с жалобами на онемение в щечной области, у некоторых пациентов чувствовалась боль в области верхнечелюстных пазух с одной стороны, потерю одного или нескольких зубов верхней челюсти, обнаженную кость, выделения гноя и наличие зловонного запаха. У каждого пациента брали мазок для посева и инцизионную биопсию. Многосрезовая компьютерная томография (МСКТ) выполнена в спиральном режиме на аппарате “Somatom Emotion 128” (Siemens, Германия). В процессе постпроцессорной обработки были произведены обязательные оценки мультипланарных реформатированных изображений (MPR) в сагитальной и фронтальной, а также косых проекциях. Параметры сканирования были следующие: сила тока на трубке – 20 мА (миллиампер), напряжение на трубке – 130 кV (киловольт), скорость ротации трубки – 0.85 с, питч – 1.0, толщина среза 1,25мм. При анализе КТ-сканов, наряду с аксиальными срезами использованы реконструированные мультипланарные и объемные изображения. Лучевая нагрузка на больного при однократном исследовании составило 213 мЗв (миллизиверт).

Все данные, полученные в исследовании, занесли в сводные таблицы Excel. После распределения данных по группам рассчитывались групповые средние и их стандартные ошибки, сравнение проводилось с использованием парного критерия Стьюдента. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом центра. От каждого участника было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты и обсуждение. Исследованные больные были в возрасте от 28 лет до 52 лет (средний возраст – 34±3 лет). Большинство больных составили мужчины – 32 (86,5%), женщин - 5 (13,5%). Длительность заболевания (от начала клинических проявлений остеомиелита до операции) была различной: до 12 нед. – 18 (48,6%) пациентов, от 1-1,5 мес. – 12 (32,5%), более 2 мес. – 7 (18,9 %). У 32 (86,4%) больных развился диабет после перенесенной коронавирусной инфекции, а у 5 (13,6%) пациентов стаж диабета составлял более 10 лет. При клиническом осмотре были выявлены поражения: у 8 (21,6%) пациентов отмечалось отсутствие твердого неба, с отсутствием зубов верхней челюсти за счет тотального некроза вышеуказанных костных тканей, с выделением гноя и зловонного запаха. Одностороннее поражение твердого неба, верхней челюсти наблюдалось у 29 (78,4%) больных.

При многосрезовой компьютерной томографии у всех пациентов были выявлены отек, утолщение мягких тканей пораженной стороны (рис.1), деструктивные изменения твердого неба, верхней челюсти, как одностороннее, так и двухстороннее (рис.2).

Также были диагностированы признаки деструкция скуловой кости у 8 (21,6%) больных, стенок гайморовых, решетчатой пазух у 13 (35,1%) пациентов, у 7 (18,9%) больных отмечались признаки деструкции стенок орбиты, в большинстве случаев поражение наблюдалось по нижней и медиальной стенкам (рис.3). У 5 (13,5%) пациентов были диагностированы деструкции крылонебных пластинок с эрозивными признаками стенок основной пазухи (рис.4). Все больные получали противогрибковый препарат

флуконазол по 150 мг/3 дня в течение 1 месяца и 30 погружений под давлением гипербарической оксигенации (0,5 ч/сут). После этого пациентам проводилось хирургическое лечение, варьирующееся от санации и выскабливания до обширного удаления кости в зависимости от степени вовлечения кости в каждом случае. После операции все пациенты получили 20 погружений с гипербарической оксигенацией (0,5 ч/день), а флуконазол по 150 мг/3 дня продолжали в течение 2 недель.

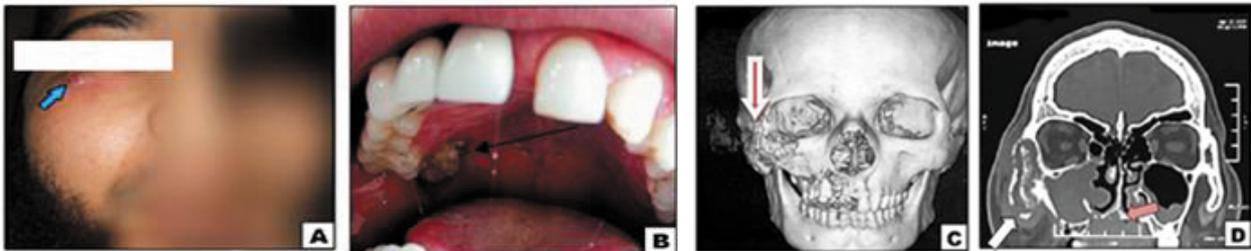


Рис.1. (А) Отек мягких тканей правой половины лица (примечание: свищевой ход нижнелатерально от глаза (стрелка)). (Б) Обнаженная некротизированная кость в правой задней части неба. (С,Д) 3D и корональный срез многосрезовой компьютерной томографии, подтверждающие деструкцию кости правой половины верхней челюсти, нижней стенки правой орбиты и нижнюю треть скуловой кости справа (стрелки).

Fig.1. (A) Swelling of the soft tissues of the right half of the face (note: fistula course of the lower lateral from the eye (arrow)). (B) Exposed necrotic bone in the right posterior part of the palate. ((C,D) 3D and coronal section multi-slice computed tomography of the confirming the destruction of the bone of the right half of the upper jaw, the lower wall of the right orbit and the lower part of the zygomatic bone on the right (arrows).

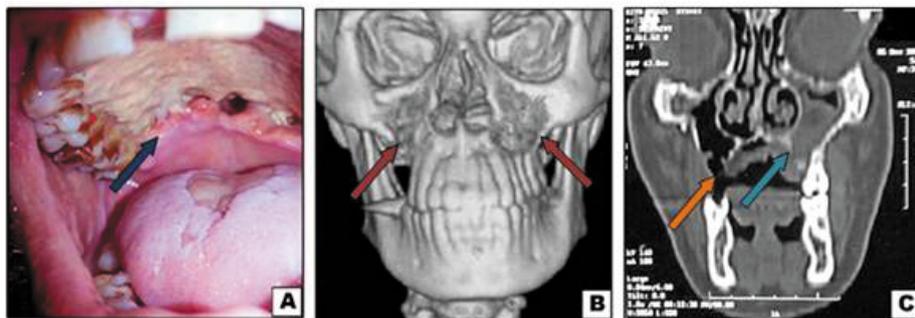


Рис.2. (А) Обнаженная некротизированная небная кость, с признаками перфорации. (Б,С) 3D и коронарный срез многосрезовой компьютерной томографии, показывающая разрушение кости верхней челюсти с обеих сторон (стрелки).

Fig.2. (A) Exposed necrotic palatine bone, with signs of perforation. (B,C) 3D and coronary section of multi-slice computed tomography, showing the destruction of the upper jaw bone on both sides (arrows).

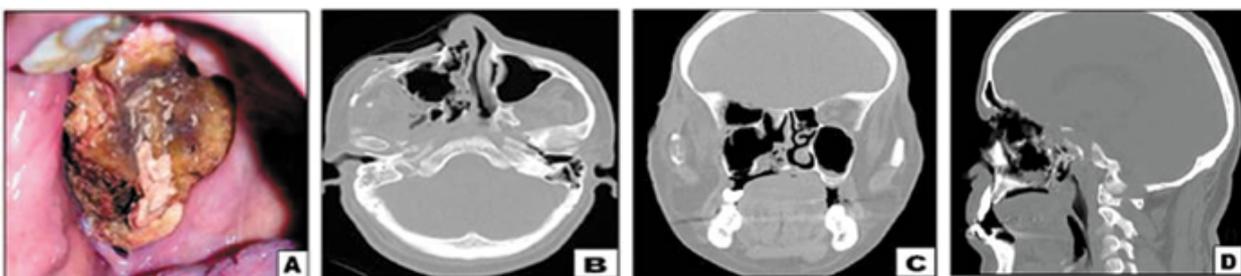


Рис 3.(А) Некротизированное твердое небо, верхняя челюсть справа. (Б–Д) Аксиальная, коронарная и сагиттальная срезы многосрезовой компьютерной томографии, доказывающие разрушение кости в твердого неба, верхней челюсти справа, а также визуализируется деструкция стенок правой гайморовой пазухи (состояние после гайморотомии), нижней стенки правой орбиты.

Fig. 3. (A) Necrotic hard palate, upper jaw on the right. (B–D) Axial, coronary and sagittal sections of multi-slice computed tomography, proving the destruction of bone in the hard palate, upper jaw on the right, as well as the destruction of the walls of the right maxillary sinus (condition after maxillary sinusistomy), the lower wall of the right orbit is visualized.

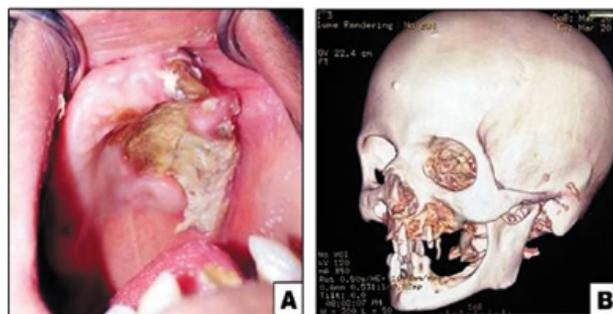


Рис. 4. (А) Некротизированное твердое небо, верхняя челюсть слева слева. (Б) Многосрезовая компьютерная томография 3D реконструкция, показывающая деструкцию верхней челюсти и нижней трети скуловой кости слева.

Fig. 4. (A) Necrotic hard palate, upper jaw from left to left. (B) Multi-slice computed tomography 3D reconstruction showing the destruction of the upper jaw and the lower part of the zygomatic bone on the left.

В ходе текущей пандемии COVID-19 зарегистрированы многочисленные проявления и осложнения заболевания, в том числе повышенный риск грибковых инфекций [1, 8]. Мукормикоз — грибковая инфекция, вызываемая грибами порядка Mucorales, характеризующаяся высокой заболеваемостью и смертностью, и заболеваемость продолжает повышаться. У здоровых людей рост спор мукора обычно подавляется фагоцитами, однако у людей с ослабленным иммунитетом, у которых нарушена реакция хозяина, инфекция усугубляется. Гифы мукора имеют сродство к кровеносным сосудам и проникают в них, размножаются и распространяются внутри стенок сосудов, вызывая ряд событий, таких как тромбоз, ишемия, некроз и, наконец, секвестрация вовлеченной ткани [9]. Мукормикоз возникает после вдыхания грибковых спор и инвазии в околоносовые пазухи, вызывая некроз слизистой оболочки носа, носовых раковин и неба. При отсутствии лечения или незамеченном заболевании имеет способность распространяться по всему лицу, что приводит к некрозу костей лица и проникновению в орбиты и череп, вызывая неблагоприятный исход.

Остеомиелит верхней челюсти обычно встречается редко из-за ее богатого кровоснабжения и наличия тонких кортикальных пластинок, однако высокий ангиоинвазивный потенциал мукоровых грибов поражает эндотелиальную выстилку кровеносных сосудов, вызывая сосудистую недостаточность и некроз кости, что приводит к мукормикозному остеомиелиту [10]. Факторы риска мукормикоза включают иммуносупрессивные состояния, сахарный диабет, онкологические болезни. Ацидоз и гипергликемия у больных сахарным диабетом приводят к подавлению фагоцитарной способности гранулоцитов, ухудшению антиоксидантной системы и увеличению свободного железа в сыворотке, что способствует росту и пролиферации грибов [11].

Также известно, что COVID-19 обладает способностью вызывать тромботические осложнения, что может привести к сужению просвета сосудов, ишемии и последующему некрозу тканей [12, 13]. Кроме того, сообщалось, что у некоторых людей с COVID-19 развивается диабетоподобный синдром [14]. Ранние протоколы лечения COVID-19 содержали некоторые препараты, которые могут усилить грибковую инфекцию (мукормикоз), такие как

дексаметазон 1,5 мл/24 ч, гидроксихлорохин 400 мг/12 ч и антибиотик широкого спектра действия (Cefotaxime) 1 г/12 ч. в период болезни. Помимо основных эффектов кортикостероидов как противовоспалительного и иммунодепрессивного, стероиды могут вызывать лекарственно-индуцированную гипергликемию у пациентов с известным сахарным диабетом, но также вызывают сахарный диабет у пациентов без документально подтвержденной гипергликемии с частотой, которая может достигать 46% пациентов (это может объяснить гипергликемию после COVID-19 у пациентов без анамнеза) и повышение уровня глюкозы до 68% по сравнению с исходным уровнем, поскольку они подавляют эффективность инсулина (инсулинорезистентность) и заставляют печень высвобождать накопленную глюкозу в кровоток, чем и обусловлена грибковая активация [15]. Гидроксихлорохин в основном является противовоспалительным и иммунодепрессивным препаратом, используемым для лечения малярии, ревматоидного артрита и волчанки. Следовательно, он может снизить иммунитет пациентов и, следовательно, усилить рост грибов [16]. Кроме того, длительное применение антибиотиков широкого спектра действия может привести к устранению конкурентного влияния нормальной бактериальной флоры, что приводит к чрезмерному росту грибов [17].

Останавливаясь на лучевой диагностике нужно отметить, что компьютерная томография считается более информативной, чем магнитно-резонансная томография при грибковых инфекциях, особенно при визуализации деструкций костей. Помогает визуализировать остеопороз, деструкцию, утолщение надкостницы или разрушение костей пазух носа. Компьютерная томография позволила выявить как легочные, так и внелегочные осложнения, такие как признаки тромбоза кавернозного синуса, мультифокальное поражение или периферически распределенное поражение. Размер и степень поражения указывают на распространение инфекции, обусловленных кровоизлиянием или инфарктом из-за сосудистой инвазии. Развитие инфильтратов у пациентов с осложнением средней зоны уже указывает на повреждение тканей, ангиоинвазию, тромбоз, некроз, кровотечение и отек. С другой стороны, магнит-

но-резонансная томография полезна для визуализации мягких тканей и оценки степени заболевания [1].

Выводы. Мукормикоз является серьезным заболеванием, которое может привести к высокой заболеваемости и смертности, и его заболеваемость растет, особенно у пациентов с диабетом. Инфекция COVID-19 играет значительную роль в развитии мукормикозного остеомиелита верхней челюсти либо непосредственно, либо как побочный эффект схемы лечения COVID-19. Многосрезовая компьютерная томография является методом выбора при костно-деструктивных осложнениях челюстно-лицевой области, в частности при мукормикозном остеомиелите верхней челюсти.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

Литература / References.

1. Yunusova LR, Khodjibekova YuM, et al. Visualization of complications of the middle zone of the person who underwent Covid-19. *Pediatrics scientific and practical journal.* 2021; 6: 25-31. DOI:10.37988/1811-153X_2022_2_94
2. Kaye AD, Cornett EM, Brondeel KC, et al. Biology of COVID-19 and related viruses: Epidemiology, signs, symptoms, diagnosis, and treatment. *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* 2020; 35: 269–292. DOI: 10.1016/j.bpa.2020.12.003
3. Oran DP, Topol EJ. The Proportion of SARS-CoV-2 Infections That Are Asymptomatic: A Systematic Review. *Ann. Intern. Med.* 2021;174: 655–662. DOI: 10.7326/M20-6976
4. Raveendran AV, Jayadevan R, Sashidharan S. Long COVID: An overview. *Diabetes Metab. Syndr.* 2021;15: 869–875. DOI: 10.1016/j.dsx.2021.04.007
5. Prasad KC, Prasad SC, Mouli N, Agarwal S. Osteomyelitis in the head and neck. *Acta Oto-Laryngol.* 2007; 127: 194–205. DOI: 10.1080/00016480600818054
6. Leitner C, Hoffmann J, Zerfowski M, Reinert S. Mucormycosis: Necrotizing soft tissue lesion of the face. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2003, 61: 1354–1358. DOI: 10.1016/s0278-2391(03)00740-7
7. Yun S, Kim C, Kwon T-G, et al. Mucormycosis of the Maxilla: A Case Report. *Korean J. Oral Maxillofac. Pathol.* 2015, 39: 637–642. DOI: 10.17779/KAOMP.2015.39.5.637
8. Cordeiro PG, Disa JJ. Challenges in midface reconstruction. In *Seminars in Surgical Oncology*; JohnWiley & Sons, Inc.: New York, NY, USA, 2000;19: 218–225. DOI: 10.1002/1098-2388(200010/11)19:3<218::aid-ssu3>3.0.co;2-I
9. Werthman-Ehrenreich A. Mucormycosis with orbital compartment syndrome in a patient with COVID-19. *Am. J. Emerg. Med.* 2021; 42: 264.e265–264.e268. DOI: 10.1016/j.ajem.2020.09.032
10. Hingad N, Kumar G, Deshmukh R. Oral Mucormycosis Causing Necrotizing Lesion in a Diabetic Patient: A Case Report. *Int. J. Oral Maxillofac. Pathol.* 2012; 3: 8–13. DOI: 10.4103/jomfp.JOMFP_77_18
11. Jones AC, Bentsen TY, Freedman PD. Mucormycosis of the oral cavity. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* 1993; 75: 455–460 DOI: 10.1016/0030-4220(93)90170-9
12. Ibrahim AS. Host cell invasion in mucormycosis: Role of iron. *Curr. Opin. Microbiol.* 2011; 14: 406–411. DOI: 10.1016/j.mib.2011.07.004
13. Li T, Zhang Y, Gong C, et al. Prevalence of malnutrition and analysis of related factors in elderly patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2020; 74: 871–875. DOI: 10.1038/s41430-020-0642-3
14. Zhang S, Liu Y, Wang X, et al. SARS-CoV-2 binds platelet ACE2 to enhance thrombosis in COVID-19. *J. Hematol. Oncol.* 2020; 13: 120. DOI: 10.1186/s13045-020-00954-7
15. Roberts J, Pritchard AL, Treweeke AT, et al. Why Is COVID-19 More Severe in Patients With Diabetes? The Role of Angiotensin-Converting Enzyme 2, Endothelial Dysfunction and the Immunoinflammatory System. *Front. Cardiovasc. Med.* 2020; 7: 629933. DOI: 10.3389/fcvm.2020.629933
16. Tamez-Pérez HE, Quintanilla-Flores DL, Rodríguez-Gutiérrez R, et al. Steroid hyperglycemia: Prevalence, early detection and therapeutic recommendations: A narrative review. *World J. Diabetes* 2015; 6: 1073–1081. DOI: 10.4239/wjd.v6.i8.1073
17. Dos Reis Neto ET, Kakehasi AM, de Medeiros Pinheiro M, et al. Revisiting hydroxychloroquine and chloroquine for patients with chronic immunity-mediated inflammatory rheumatic diseases. *Adv. Rheumatol.* 2020; 60: 32. DOI: 10.1186/s42358-020-00134-8
18. Azevedo MM, Teixeira-Santos R, Silva AP, et al. The effect of antibacterial and non-antibacterial compounds alone or associated with antifungals upon fungi. *Front. Microbiol.* 2015; 6: 669. DOI.org/10.3389/fmicb.2015.00669