

Interface entre mucormicose e COVID-19

Interface between mucormycosis and COVID-19

Ana Beatriz Oliveira Freire Ribeiro¹

Maria Eduarda Alves de Melo¹

Mariana Oliveira Freire Ribeiro¹

Alessandra Marques Cardoso²

Resumo

A mucormicose, popularmente conhecida como “fungo negro”, é uma infecção grave e invasiva, causada por fungos oportunistas comumente encontrados na natureza. Em 2019 ocorreu uma onda pandêmica de mucormicose associada à COVID-19, o que ainda é observado no cenário mundial. Este estudo objetivou realizar uma revisão narrativa da literatura sobre os aspectos relacionados à interface entre a mucormicose e o COVID-19. Trata-se de uma revisão narrativa com seleção dos estudos nas bases de dados PubMed, Scientific Electronic Library Online (Scielo), Medline e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) por meio dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) no idioma inglês, de 2020 a 2022. Foi identificado durante o estudo dos artigos, grande prevalência de relatos de caso de coinfeções em pacientes com SARS-CoV-2 por mucormicose, sendo notória a maior incidência em pacientes do sexo masculino e com diabetes mellitus (DM) descompensada. Também foi observado que a cetoacidose diabética e o excesso de ferro livre no sangue favorecem o ambiente para o desenvolvimento do fungo. As principais sintomatologias apresentadas pelos pacientes infectados pela mucormicose foi edema periorbitário, celulite orbitária, perda de visão e sintomas de sinusite. Em conclusão, essa pesquisa evidenciou forte associação entre as doenças DM, COVID-19 e mucormicose, sendo assim necessário estudos que se aprofundem em tal questão, para melhor diagnóstico da mucormicose, já que a mesma possui diagnóstico tardio.

Palavras-chave: Coronavírus; Mucormicose; SARS-CoV-2.

Abstract

Mucormycosis, popularly known as "black fungus", is a serious and invasive infection caused by opportunistic fungi commonly found in nature. During 2019, a pandemic wave of mucormycosis associated with COVID-19 occurred, which is still observed on the world scenario. This study aimed to carry out a review of the literature on aspects related to the interface between mucormycosis and COVID-19. This is a narrative review with selection of studies from PubMed, Scientific Electronic Library Online (Scielo), Medline and Virtual Health Library (BVS) databases using Health Science Descriptors (DeCS) in English, between 2020 and 2022. During the study of the articles, a high prevalence of case reports of co-infections in patients with SARS-CoV-2 due to mucormycosis was identified, with a notable higher incidence in male patients and with DM decompensated. It has also been observed that diabetic keto acidosis and excess free iron in the blood favor the environment for the development of the fungus. The main symptoms presented by patients infected with mucormycosis were periorbital edema, orbital cellulitis, loss of vision and sinusitis symptoms. With a given study, a great relationship was observed between diabetes mellitus (DM), COVID-19 and mucormycosis, thus, studies that delve into this issue are necessary, for a better diagnosis of mucormycosis, since it has a late diagnosis.

Keywords: Coronavirus; Mucormycosis; SARS-CoV-2.

¹ Graduada em Biomedicina pela Faculdade da Polícia Militar. Goiânia-GO, Brasil.

² Doutora em Medicina Tropical e Saúde Pública, Professora da Faculdade da Polícia Militar, Professora da Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Biomédica da Secretaria de Estado da Saúde de Goiás. Goiânia-GO, Brasil.



INTRODUÇÃO

A mucormicose, popularmente conhecida como “fungo negro”, é uma infecção grave e invasiva causada por fungos filamentosos oportunistas da ordem *Mucorales*, comumente encontrados na natureza de forma saprófita¹. Em 2019 houve uma onda pandêmica a qual ainda é vivenciada no cenário global. A infecção por SARS-CoV-2 causa síndrome respiratória grave nos pacientes acometidos, sendo necessária a utilização de corticoides para o tratamento, com destaque para a dexametasona, que leva a um quadro de melhora dos pacientes, diminuindo a resposta inflamatória aguda causada pela grande produção de citocinas¹⁻⁴. As tempestades de citocinas durante a infecção por SARS-CoV-2 induzem a produção excessiva de ferritina, que é um fator para respostas pró e anti-inflamatória, já que a subunidade H é um imunomodulador e imunossupressor^{3,4}.

Fatores como *diabetes mellitus* (DM), obesidade e uso intensivo de corticoides estão associados ao aumento de casos de coinfeção por mucormicose e COVID-19, esse tipo de coinfeção foi denominada de CAM (COVID-19 associado a mucormicose)³. Em casos de CAM, medicamentos como anfotericina B, posaconazol e isavuconazol possuem grande eficácia no tratamento, entretanto a anfotericina B apresenta maior proficiência^{2,5-7}.

A cetoacidose diabética (CAD) desempenha um papel importante no desenvolvimento da CAM, a qual acomete pacientes diabéticos e não-diabéticos com infecção por SARS-CoV-2, devido ao fator viral que afeta as células pancreáticas pelo alto nível de receptores de angiotensina 2, que leva a uma disfunção das células beta-pancreáticas³. Nesse cenário, a acidose causada pela CAD estimula a expressão do receptor endotelial GRP78 onde o mesmo se liga a uma proteína homóloga de revestimento de esporos dos *Mucorales* (CoH), facilitando a fixação do fungo aos tecidos do hospedeiro³.

O fator viral gerado pelo SARS-CoV-2 e a CAD levam a utilização elevada de esteroides, o que compromete o sistema imune, diminuindo as células TCD4+ e TCD8+, podendo ocorrer também casos de neutropenia. Esses fatores quando associados a infecção por COVID-19 e mucormicose aumentam o risco de mortalidade nos casos de CAM^{3,6,8}.

A forma mais frequente de mucormicose relatada é a rino-orbital-cerebral, sendo que a maioria dos pacientes infectados apresenta queixa de dor periorbital, edema, celulite e eritema periorbital. Dependendo do grau de comprometimento dos tecidos acometidos, é necessário intervenção cirúrgica e em alguns casos o desfecho é o óbito⁷. A mucormicose é uma infecção angioinvasiva capaz de obstruir os vasos sanguíneos, causando trombos e levando os tecidos a necrose^{1,6,7,9,10}.

Uma das formas de auxílio diagnóstico nos casos de mucormicose associada a infecção por SARS-CoV-2 são os exames microbiológicos de cultura fúngica, exames histológicos e exames de imagem por ressonância magnética (RM), os quais auxiliam na identificação das áreas afetadas



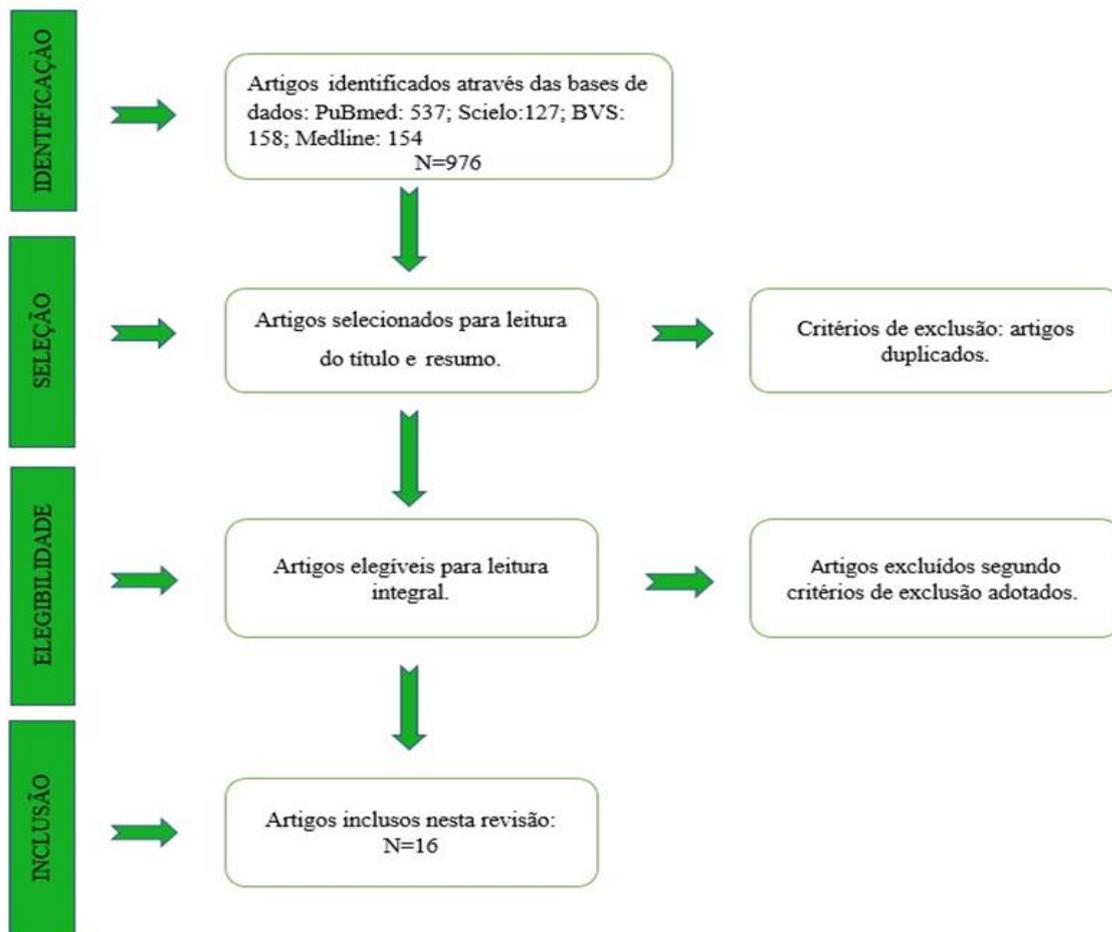
pelo fungo nos tecidos^{5,11}. Desse modo, o presente estudo objetivou realizar uma revisão da literatura sobre os aspectos relacionados à interface entre a mucormicose e a COVID-19.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura científica, a qual buscou sintetizar informações publicadas na forma de artigos científicos sobre o tema em epígrafe. Para essa pesquisa foram utilizadas as bases de dados eletrônicas PubMed, *Scientific Eletronic Library Online* (Scielo), Medline e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), adotando-se os descritores (DeCS): *Mucormycosis, coronavirus, zygomycosis, mucormycosise* and COVID-19, sendo “AND” o operador booleano utilizado.

A seleção dos artigos foi baseada na metodologia PRISMA e a sistemática seguiu quatro etapas: identificação de artigos, seleção, elegibilidade e inclusão. Foram incluídos artigos publicados na íntegra, de 2020 a 2022, no idioma inglês. Foram excluídos artigos duplicados e/ou sem relevância para essa pesquisa, chegando-se à seleção final de 16 artigos, cujo processo de desenvolvimento metodológico é apresentado a seguir na Figura 1.

Figura 1. Fluxograma da metodologia com a estratégia adotada na busca de artigos científicos.



RESULTADOS E DISCUSSÃO

O Quadro 1 descreve os principais achados dos estudos revisados, a saber: autores, ano de publicação, objetivos, manifestações clínicas e agentes fúngicos envolvidos. A apresentação dos estudos encontra-se em ordem crescente da cronologia de publicação.

Quadro 1. Aspectos gerais dos principais estudos revisados com foco nos objetivos, manifestações clínicas e agentes fúngicos envolvidos.

AUTORES, ANO	OBJETIVOS	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	AGENTES FÚNGICOS
Mehta S. et al., 2020 ¹²	Descrever o caso clínico de paciente diabético em tratamento para a COVID-19.	Dispneia, pirexia, taquipneia e mal estar generalizado durante o tratamento para a COVID-19 com subsequente desenvolvimento de mucormicose.	<i>Mucor</i> spp.
Tawfiq JAA. et al., 2021 ²	Relatar casos de associação entre COVID-19 e mucormicose; Descrever as características clínicas e os resultados obtidos.	As regiões anatômicas mais afetadas foram rino-orbital e rino-cerebral.	<i>Rhizopus</i> spp. <i>Mucorales</i>
Atul P. et al., 2021 ⁵	Determinar a porcentagem de pacientes que atingiram níveis terapêuticos de posaconazol frente a CAM.	Edema periorbitário, perda da visão e celulite ocular.	<i>Rhizopus arrhizus</i>
Himanshu P. et al., 2021 ¹³	Apresentar casos de pseudoaneurisma pulmonar associado ao SARS-CoV-2 como uma complicação grave, rara e fatal.	Hemoptise leve e tosse produtiva.	<i>Rhizopus arrhizus</i> <i>Rhizopus homothallicus</i> <i>Rhizopus microsporus</i>
Hussain S. et al., 2021 ⁶	Mapear casos que envolvem co-infecção por mucormicose e SARS-CoV-2, com foco na apresentação clínica, no tratamento e nos resultados obtidos.	Dor facial, ptose palpebral, proptose ocular, redução da acuidade visual e perda da visão.	<i>Rhizopus</i> spp. <i>Mucor</i> spp. <i>Apophysomyces</i> spp. <i>Absidia</i> spp.
Mahalaxmi I. et al., 2021 ⁸	Descrever a sintomatologia da co-infecção em indivíduos saudáveis e imunocomprometidos, bem como os desafios enfrentados no tratamento.	Falta de ar grave, pirexia, taquipneia e mal-estar generalizado.	<i>Zigomicose</i> <i>Mucoromycotina</i> <i>Rhizopus</i> spp. <i>Mucor</i> spp.
Muthu V. et al., 2021 ⁹	Apresentar a patogênese da CAM e seus efeitos no hospedeiro. Abordar a epidemiologia da CAM na Índia e em outros países, além de fatores ambientais e biológicos.	Sintomas característicos de infecção por SARS-CoV-2 e hipoxemia.	<i>Rhizopus arrhizus</i> <i>Rhizopus</i> spp. <i>Rhizopus microsporus</i> .
Pal R. et al., 2021 ³	Correlacionar comorbidades e relatar casos de mucormicose associada ao SARS-CoV-2. Analisar o desenvolvimento da co-infecção em população diabética e não diabética.	Sintomas característicos de infecção por SARS-CoV-2.	<i>Rhizopus</i> spp.
Pasero D. et al., 2021 ¹⁴	Comparar a epidemiologia da mucormicose em grupos de CAM e não CAM.	Mucormicose pulmonar cavitária com complicações como a linfopenia e hipoxemia.	<i>Rhizopus</i> spp. <i>Mucorales</i>
Patel A. et al., 2021 ¹⁶	Apresentar a relação da prevalência de CAM em diabéticos e não diabéticos, e também os fatores predisponentes para o	Hipoxemia, envolvimento orbital e rino-orbital-cerebral, dor de dente e afrouxamento dos dentes.	<i>Rhizopus arrhizus</i> <i>Rhizomucor pusillus</i> <i>Apophysomyces variabilis</i> <i>Lichtheimia corymbifera</i>



	desenvolvimento da mucormicose.		
Hada M. et al., 2022 ¹¹	Estudar o perfil clínico e as características de RM em pacientes com CAM rino-orbital com envolvimento orbitário e estabelecer a relação clínico-radiológica	Envolvimento orbitário unilateral, edema periorbitário e celulite orbitária.	<i>Mucorales</i> spp.
Kamat M. et al., 2022 ⁴	Avaliar fatores de risco, características clínicas e patogênese da CAM que afeta a região da cabeça e pescoço.	Não informado.	<i>Mucorales</i> spp.
Pushparaj K. et al., 2022 ¹	Apresentar a patogênese da mucormicose como sequela da infecção por SARS-CoV-2, as vias de entrada do agente fúngico, o diagnóstico clínico e os medicamentos indicados para o tratamento.	Não informado.	<i>Rhizopus</i> spp. <i>Mucor</i> spp.
Rodrigues MG. et al., 2022 ¹⁵	Relatar o caso de efeito negativo do uso de corticosteroides que culminou no desenvolvimento de infecção oportunista (CAM rino-cerebral).	Dispneia, hipoxemia, edema, eritema e celulite periorbital.	<i>Mucor</i> spp.
Ramamurthy LB. et al., 2022 ⁷	Avaliar o resultado e a resposta da injeção retrobulbar transcutânea da anfotericina B (TRAMB) no tratamento da mucormicose rino-orbitário-cerebral pós COVID-19 e estabelecer uma orientação para essa modalidade de tratamento.	Comprometimento e edema orbitário, ptose palpebral e proptose ocular.	<i>Mucorales</i> spp.
Mani S. et al., 2022 ¹⁰	Estabelecer a relação entre a CAM e o acometimento rino-orbitário-cerebral e da região do pescoço. Definir fatores predisponentes.	Perda da visão, envolvimento orbital, inflamação neutrofílica e sintomas clássicos de sinusite.	<i>Mucor</i> spp.

Legenda: CAM= mucormicose associada a COVID-19; DM= *diabetes mellitus*; RM= ressonância magnética; TRAMB= injeção retrobulbar transcutânea de anfotericina B

A mucormicose ocorre por meio da inoculação de esporos fúngicos, ingestão ou via cutânea e/ou mucosa desde que haja alguma fissura na mesma. Pacientes que apresentam quadro de DM, cetoacidose diabética, obesidade e transplantados proporcionam um ambiente favorável para o desenvolvimento da forma mais grave da doença, a qual causa necrose nos tecidos de forma rápida, elevando a mortalidade da mucormicose^{2,3,6}.

Com a utilização de esteroides e glicocorticoides pode-se elevar os níveis de glicemia, o que representa um grande desafio para os pacientes diabéticos. Assim, a glicose elevada induz a glicosilação excessiva de transferrina e ferritina, diminuindo a afinidade que essas proteínas têm pelo ferro. Casos de cetoacidose diabética estão relacionados a esse ferro livre no soro do paciente. E com isso, a ferritina sérica eleva o ferro intracelular, que gera espécies reativas de oxigênio e morte dos hepatócitos³.

O ferro tem papel importante no desenvolvimento da infecção por SARS-CoV-2. Sabe-se que a COVID-19 afeta as células das ilhotas pancreáticas, causando danos nas células beta e reduzindo a produção endógena de insulina^{3,6}. O excesso de ferro livre associado às tempestades de citocinas e quimiocinas prejudicam a resposta fagocitária e causam a indução da proteína



GRP78, que por sua vez é um receptor para a proteína de revestimentos de esporos (CoH), favorecendo a ocorrência de casos de CAM^{3,6}. A deferoxamina tem sido utilizada em casos de pacientes que apresentam quadro de cetoacidose diabética e insuficiência renal, pois esse medicamento trata a sobrecarga de ferro. É realizada uma terapia intensa de modo preventivo para possíveis infecções fúngicas^{3,6,8}.

As citocinas têm um papel fundamental na sobrecarga de ferro no organismo, favorecendo o desenvolvimento da mucormicose. Além desses fatores, também é ligado a linfopenia causada pelo vírus e endotelite^{2,3}. A dexametasona, corticoide mais utilizada no combate a infecção por SARS-CoV-2 inibe a resposta inflamatória aguda e a produção de citocinas e quimiocinas. A posologia deste medicamento varia de acordo com a gravidade do caso do paciente, visando sempre a utilização de doses mais baixas evitando maiores danos colaterais. Esse medicamento diminui a inflamação nos pulmões, reduzindo assim a necessidade de ventilação mecânica^{1,2,12}.

O COVID-19 afeta os pulmões dos indivíduos acometidos, causando a síndrome respiratória aguda. Há relatos na literatura sobre a mucormicose pulmonar associada ao SARS-CoV-2 (CAPM), e também foram evidenciados casos de CAPM associados a pseudoaneurisma da artéria pulmonar (PAP), que embora seja um evento raro, foi relatado durante a pandemia de COVID-19. Um estudo apresentou cinco casos em que os indivíduos tiveram infecção por SARS-CoV-2 e que após cerca de oito semanas foram confirmados com mucormicose pulmonar, sendo que também apresentavam hemoptise e eram portadores de DM. Durante o estudo foram identificados os microrganismos envolvidos: *Rhizopus arrizus*, *Rhizopus homothallicus* e *Rhizopus microsporus*¹³.

Por apresentar grande população de diabéticos, a Índia é um dos países mais afetados por CAM. A identificação da mucormicose ocorreu em uma média de 19,5 dias após a infecção por SARS-CoV-2 categorizado como CAM tardio, categorizando também os casos de CAM precoce, a qual ainda apresentava sintomas da COVID-19 e CAM de forma tardia, desenvolvida pós infecção viral. Pacientes com DM tem prejudicadas a função fagocitária e a resposta imune inata, e o pâncreas serve como a porta de entrada para SARS-CoV-2 por conta da angiotensina 2, que é encontrada nos pulmões e nas células pancreáticas³.

A hiperglicemia aumenta a expressão da proteína de 78k regulada por glicose (GRP78), que é muito importante para a invasão tecidual pelos *Mucorales* através da proteína de revestimento dos esporos (CoH). Para que a invasão ocorra há uma interação entre a GRP78 e CoH. O ferro associado à ferritina causa defeito na resposta imune inata e adaptativa, desempenhando assim importância crucial para o desenvolvimento da mucormicose^{3,8,9}.

O SARS-CoV-2 favorece a mucormicose diminuindo os linfócitos T CD4+ e CD8+, induzindo uma tempestade de citocinas, liberando ferro e ferritina que em excesso são imunossupressores, levando a respostas pró e anti-inflamatória¹⁴. A CAD desempenha um papel em todo esse cenário ampliando a disfunção fagocitária, prejudicando a função dessas células do sistema imune. O estímulo da produção da GRP78, a qual se liga a proteína CoH dos esporos fúngicos, causa rápida



progressão da micose nos tecidos. Além desses fatores, a CAD dissocia o complexo ferro-proteína, onde o ferro livre se mostra um grande aliado para o crescimento desse fungo no organismo. Nessa questão, os agentes antifúngicos mais usados para o tratamento foram a anfotericina B e o pozaconazol, sendo o segundo utilizado para minimizar o efeito nefrotóxico da anfotericina B⁴.

Em um estudo realizado por Kamat M. *et al.*⁴, foram relatados 261 casos de mucormicose concomitante com a infecção por SARS-CoV-2, sendo as formas mais frequentes a rino-orbital e a rino-orbital-cerebral. A maioria dos casos envolvia pacientes diabéticos com índice glicêmico elevado. Comorbidades como DM, hipertensão, neoplasia hematológica e doenças renais foram mais prevalentes nos pacientes acometidos pela CAM. Mas há relatos de casos de pacientes que não apresentavam tais condições. Importante ressaltar que a mucormicose pode levar ao desenvolvimento de trombose e necrose tecidual devido à sua afinidade por células endoteliais.

Para o diagnóstico da mucormicose em pacientes pós COVID-19 podem ser empregados exames de imagem como a ressonância magnética (RM). A mucormicose ocasiona necrose tecidual e a RM fornece uma resolução superior dos tecidos moles, proporcionando melhor avaliação dos tecidos desvitalizados, invasão vascular, perineural e envolvimento intracraniano^{11,15}. No estudo desenvolvido por Hada M. *et al.*¹¹ foram identificados 270 pacientes com CAM, sendo a maioria homens. O envolvimento unilateral orbitário foi frequente, com manifestação de dor periorbitária e edema. Nos achados da RM, celulite orbitária foi o mais comum.

O antifúngico recomendado para o tratamento da mucormicose é a anfotericina B, devido às suas propriedades fungicidas. Trata-se de um polieno que se liga aos esteróis da membrana celular fúngica, formando poros e causando vazamento de eletrólitos intracelulares e desarranjo da atividade metabólica com consequente morte das células fúngicas nos tecidos⁷. O pozaconazol foi eleito como possível substituto da anfotericina B, devido à grande quantidade de pacientes infectados, à escassez de anfotericina B e à disponibilidade restrita do mesmo na Índia. Estudos demonstraram a eficácia do pozaconazol como possível substituto da anfotericina B, sendo obtidos resultados favoráveis em pacientes com mucormicose leve e moderada. Já em pacientes graves, a intervenção cirúrgica faz-se necessária^{5,15}.

Os homens são mais propensos ao desenvolvimento de mucormicose durante e após a COVID-19. As principais comorbidades identificadas foram DM e hipertensão, sendo a DM mais prevalente. As formas mais comuns da mucormicose foram rino-orbital, rino-orbital-cerebral, e em alguns casos foi observada a forma pulmonar, com pior prognóstico. O agente fúngico mais frequentemente identificado foi *Rhizopus spp*³.

Tudo o que se sabe sobre a causa do ressurgimento dessa micose ainda está sendo estudado e observado na Índia, bem como em outros países, já que muitos dos sintomas são mascarados pelos da COVID-19. Mais estudos deverão ser realizados, já sob suspeita do vírus SARS-CoV-2 apontado em alguns artigos como possível imunomodulador para o desenvolvimento de infecções secundárias⁶.



CONCLUSÃO

A mucormicose apresentou maior prevalência em pacientes do sexo masculino no período pós COVID-19 e forte associação com comorbidades como DM, hipertensão e cardiopatias. É importante observar que as comorbidades favorecem tanto o desenvolvimento da COVID-19 quanto da mucormicose. No tratamento da COVID-19 destaca-se o uso de glicocorticoides, os quais são medicamentos anti-inflamatórios e imunossupressores. A utilização dos mesmos eleva a vulnerabilidade imunológica, favorecendo a ocorrência de infecções fúngicas oportunistas. Dentre os glicocorticoides mais utilizados, destaca-se a dexametasona, contraindicada para pacientes com DM devido a indução do aumento da glicemia.

É indubitável a relevância de estudos que correlacionem infecção por COVID-19 e mucormicose, visto que são relatadas associações entre medicamentos, doenças predisponentes e o SARS-CoV-2, apontado como um possível imunomodulador para o surgimento de infecções secundárias.

Com base nesta revisão foi possível estabelecer uma forte associação entre COVID-19, DM e mucormicose, ou seja, pacientes com SARS-CoV-2 que apresentam quadro de DM descompensada tendem a desenvolver micoses oportunistas com maior facilidade quando comparados a pacientes que apresentam outras comorbidades. Ressalta-se ainda que a cetoacidose diabética e o excesso de ferro livre no sangue favorecem o desenvolvimento fúngico.

Assim, é importante o monitoramento dos pacientes na fase pós COVID-19, já que os mesmos apresentam predisposição aumentada para o desenvolvimento de mucormicose bem como de outras infecções fúngicas.

REFERÊNCIAS

1. Pushparaj K, Bhotla HK, Arumugam VA, Pappusamy V, Easwaran M, Liu WC, et al. Mucormycosis (black fungus) ensuing COVID-19 and comorbidity meets - magnifying global pandemic grievance and catastrophe begins. *Sci Total Environ*. 2022;805:150355.
2. Tawfiq JAA, Alhumaid S, Alshukairi AN, Temsah MH, Barry M, Mutair AA, et al. COVID-19 and mucormycosis superinfection: the perfect storm. *Springer Nature*. 2021;49(5):833-853.
3. Pal R, Singh B, Bhadada SK, Banerjee M, Bhogal RS, Hage N, Kumar A. COVID-19-associated mucormycosis: an updated systematic review of literature. *Mycoses*. 2021;64(12):1452-1459.
4. Kamat M, Datar U, Byakodi S, Kamat S, Kumar VV. COVID-19-associated mucormycosis of head-and-neck region: a systematic review. *J Clin Transl Res*. 2022;8(1):31-42.
5. Patel A, Patel K, Patel K, Shah K, Chakrabarti A. Therapeutic drug monitoring of posaconazole delayed release tablet while managing COVID-19-associated mucormycosis in a real-life setting. *Mycoses*. 2022;65:312-316.



6. Hussain S, Baxi H, Riad A, Klugarová J, Pokorná A, Slezáková S, et al. COVID-19-associated mucormycosis (CAM): an updated evidence mapping. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(19):10340.
7. Ramamurthy LB, Bhandari R, Kanakpur S, Thejaswini P. Outcome of transcutaneous retrobulbar injection of liposomal amphotericin B in post-COVID-19. rhino-orbito-cerebral mucormycosis: Our experience. *Indian J Ophthalmol*. 2022;70(3):1019-1024.
8. Mahalaxmi I, Jayaramayya K, Venkatesan D, Subramaniam MD, Renu K, Vijayakumar P, et al. Mucormycosis: An opportunistic pathogen during COVID-19. *Environmental research*. 2021;201:111643.
9. Muthu V, Rudramurthy SM, Chakrabarti A, Agarwal R. Epidemiology and pathophysiology of covid-19 associated mucormycosis: India versus the rest of the world. *Mycopathologia*. 2021;186(6):739-754.
10. Mani S, Thirunavukkarasu A. A clinic-pathological study of COVID19 associated -rhino-orbital cerebral mucormycosis. *Indian J Ophthalmol*. 2022;70(3):1013-1018.
11. Hada M, Gupta P, Bagarhatta M, Tripathy K, Harsh A, Khilnani K, et al. Orbital magnetic resonance imaging profile and clinicoradiological correlation in COVID-19-associated rhino-orbital-cerebral mucormycosis: A single-center study of 270 patients from North India. *Indian J Ophthalmol*. 2022;70(2):641-648.
12. Mehta S, Pandey A. Rhino-Orbital Mucormycosis Associated With COVID-19. *Cureus*. 2020;12(9):e10726.
13. Pruthi H, Muthu V, Bhujade H, Sharma A, Baloji A, Ratnakara RG, et al. Pulmonary artery pseudoaneurysm in covid-19-associated pulmonary mucormycosis: case series and systematic review of the literature. *Mycopathologia*. 2022;187(1):31-37.
14. Pasero D, Sanna S, Liperi C, Piredda D, Branca GP, Casadio L, et al. A challenging complication following SARS-CoV-2 infection: a case of pulmonary mucormycosis. *Infection*. 2021;49(5):1055-1060.
15. Rodrigues MG, Sekiguchi WK, Gonçalves S, Casal YR, Frassetto FP, Silva VTG, et al. Loss of an eye to mucormycosis following corticosteroid therapy for COVID-19. *Autopsy Case Report*. 2022;12:e2021345.
16. Patel A, Agarwal R, Rudramurthy SM, Shevkani M, Xess I, Sharma R, et al. Multicenter Epidemiologic Study of Coronavirus Disease-Associated Mucormycosis, India. *Emerg Infect Dis*. 2021;27(9):2349-2359.

Contato para correspondência:

Alessandra Marques Cardoso

E-mail:

alemarques5@yahoo.com.br

Conflito de interesse: Não**Financiamento:** Recursos próprios