

Abordagem multiprofissional no manejo da mucormicose invasiva aguda pós-COVID-19: Relatos de casos clínicos

Multidisciplinary approach in the management of acute invasive mucormycosis post-COVID-19:
Clinical case reports

Enfoque multidisciplinario en el manejo de la mucormicosis invasiva aguda post-COVID-19:
Informes de casos clínicos

Recebido: 10/10/2024 | Revisado: 30/11/2024 | Aceitado: 02/12/2024 | Publicado: 05/12/2024

Renata Capelupe Simões Fumagalli¹

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3559-1181>

Universidade de São Paulo, Brasil

E-mail: renatacfumagalli@usp.br

Igor Henrique Teixeira Fumagalli¹

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0561-2228>

Universidade de São Paulo, Brasil

E-mail: igorfumagalli@hotmail.com

Adriano Tadeu Dias Marangoni²

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3884-8536>

Universidade de São Paulo, Brasil

E-mail: dricousp@yahoo.com.br

Fábio Longarini Veríssimo de Mello²

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-1453-7576>

Universidade de São Paulo, Brasil

E-mail: fabiolong@hotmail.com

Ana Laura Polizel Raniele²

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9204-0194>

Universidade de São Paulo, Brasil

E-mail: analaurlaranieri@gmail.com

Resumo

Mucormicose é uma doença fúngica rapidamente progressiva, com maior acometimento rinocerebral, pulmonar, cutânea e gastrointestinal. Possui característica destrutiva e alta morbidade e mortalidade, o diagnóstico e abordagem necessitam ser efetivos, rápidos e multidisciplinares. A maioria das infecções humanas resultam da inalação de esporangiósporos fúngicos que foram liberados no ar ou na inoculação direta de organismos na pele ou mucosa danificada, sendo os principais causadores os fungos *Mucorales*. Sua associação com a COVID-19 mostrou relevância clínica e poucos relatos anteriores de coexistência. O objetivo deste estudo é relatar dois casos de mucormicose invasiva aguda em cavidade oral de paciente pós-COVID-19 em hospital do interior do Estado de São Paulo. Os relatos podem contribuir na etapa de identificação precoce da doença e fornecer informações técnicas para auxiliar no tratamento de pacientes acometidos por essas doenças. Almejamos ampliar o conhecimento e sugerir a hipótese de que novos estudos deverão ser realizados com finalidade de investigar a correlação entre mucormicose invasiva aguda pós-COVID-19.

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

Abstract

Mucormycosis is a rapidly progressive fungal disease, with greater rhinocerebral, pulmonary, specific and gastrointestinal involvement. It has destructive characteristics and high morbidity and mortality, and diagnosis and management should be effective, rapid and multidisciplinary. Most human infections result from inhalation of fungal sporangiospores that have been released into the air or from direct inoculation of organisms into damaged skin or mucosa, with *Mucorales* fungi being the main cause. Its association with COVID-19 has shown clinical relevance and some previous reports of coexistence. The objective of this study is to report two cases of acute invasive mucormycosis in the oral cavity of a post-COVID-19 patient in a hospital in the interior of the state of São Paulo. The reports may contribute to the early identification of the disease and provide technical information to assist in the treatment of patients affected by these diseases. We aim to expand knowledge and suggest the hypothesis that new

¹ Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Brasil.

² Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Brasil.

studies should be carried out with the purpose of investigating transparency between acute invasive mucormycosis post-COVID-19.

Keywords: Mucormycosis; COVID-19; Invasive Fungal Infections.

Resumen

La mucormicosis es una enfermedad fúngica rápidamente progresiva, con mayor afectación rinocerebral, pulmonar, específica y gastrointestinal. Tiene una característica destructiva y una elevada morbimortalidad, siendo especialmente eficaz, rápido y multidisciplinar el diagnóstico y abordaje. La mayoría de las infecciones humanas resultan de la inhalación de esporangiosporas de hongos que se han liberado al aire o de la inoculación directa de organismos en la piel o mucosas dañadas, siendo los hongos Mucorales las principales causas. Su asociación con COVID-19 ha mostrado relevancia clínica y algunos reportes previos de coexistencia. El objetivo de este estudio es reportar dos casos de mucormicosis aguda invasiva en la cavidad bucal de un paciente post-COVID-19 en un hospital del interior del Estado de São Paulo. Los informes pueden contribuir a la identificación temprana de la enfermedad y proporcionar información técnica para ayudar en el tratamiento de los pacientes afectados por estas enfermedades. Nuestro objetivo es ampliar el conocimiento y sugerir la hipótesis de que se deben realizar nuevos estudios con el propósito de investigar la transparencia de la mucormicosis aguda invasiva post-COVID-19.

Palabras clave: Mucormicosis; COVID-19; Infecciones Fúngicas Invasoras.

1. Introdução

A mucormicose, também conhecida como zigomicose, é um fungo angiotrópico letal no qual mucormicetes podem causar infecção fúngica (Sahu et al., 2021; Oliveira et al., 2022). A maioria das infecções humanas resultam da inalação de esporangiosporas fúngicas que foram liberados no ar ou na inoculação direta de organismos na pele ou mucosa danificada, sendo os principais causadores os fungos *Mucorales*. Essa espécie é vasotrópicas e gera infartos teciduais (Sahu et al., 2021; Petrikos et al., 2012).

O espectro da mucormicose pode variar e as infecções disseminadas são frequentemente fatais, especialmente em hospedeiros imunocomprometidos (Petrikos et al., 2012) por leucemia, linfoma, neutropenia, diabetes, queimadura, trauma, desnutrição infantil (Sahu et al., 2021; Petrikos et al., 2012). Estudos mostram a associação também ao uso de drogas imunossupressoras e atualmente a doença Coronavírus 2019 (COVID-19) (Nehara et al., 2021; Farmakiotis & Kontoyiannis 2016). As localizações mais comuns são seios paranasais, faringe, órbita e cavidade intracraniana, sendo que a cavidade oral consiste em uma localização com menor incidência entre os casos relatados (Petrikos et al., 2012; Ribeiro et al 2023; Patel et al., 2022; Rodrigues et al., 2022).

A COVID-19 foi mundialmente disseminada, sendo a primeira infecção humana documentada em 31 de dezembro de 2019. Como manifestação mais importante temos o acometimento do trato respiratório e sua gravidade pode variar de assintomática a grave, repercutindo muitas vezes em necessidade de cuidados em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e ventilação mecânica (Nehara et al., 2021). Enquanto a fisiopatologia do SARS-CoV-2 ainda está sob análise, complicações decorrentes da doença vêm sendo identificadas em pacientes pós-covid (Nehara et al., 2021). Após a vacinação em grande proporção da população, a COVID-19 apresenta-se com maior controle e menor gravidade, porém ainda é uma doença com acometimento em diversas intensidades. Atenção importante deve ser dada ao se considerar pacientes imunocomprometidos, sendo necessária maior atenção e vigilância referentes à doença (Skiada et al., 2018).

Uma vez instalada a mucormicose em paciente com COVID-19, sua progressão ocorre de forma progressiva e rápida, exigindo reconhecimento imediato e abordagem efetiva e multiprofissional (Petrikos et al., 2012; Cornely et al., 2019). O tratamento inclui antifúngicos associado à intervenção cirúrgica, porém com alta morbidade e mortalidade, estimando-se que em pacientes imunocomprometidos a mortalidade pode chegar a 60%, ressaltando desta forma a importância do diagnóstico precoce para uma maior sobrevida (Sahu et al., 2021; Singh et al., 2020).

O objetivo do presente estudo é relatar dois casos de mucormicose invasiva aguda em paciente pós COVID-19, diagnóstico, complicações associadas e a importância da abordagem multiprofissional.

2. Metodologia

Trata-se de um estudo de relato de caso o estudo com delineamento descritivo, sem grupo controle, de caráter narrativo e reflexivo, cujos dados são provenientes da atividade profissional (Pereira, 2018). O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa CAAE nº 63929422.2.0000.5440 (Número do Parecer:5.700.921) e 69887323.9.0000.5440 (Número do Parecer:6.111.330), tendo como instituição proponente Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Os participantes concordaram em participar e assinaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, no qual foi respeitado todos os princípios éticos da declaração de Helsinque.

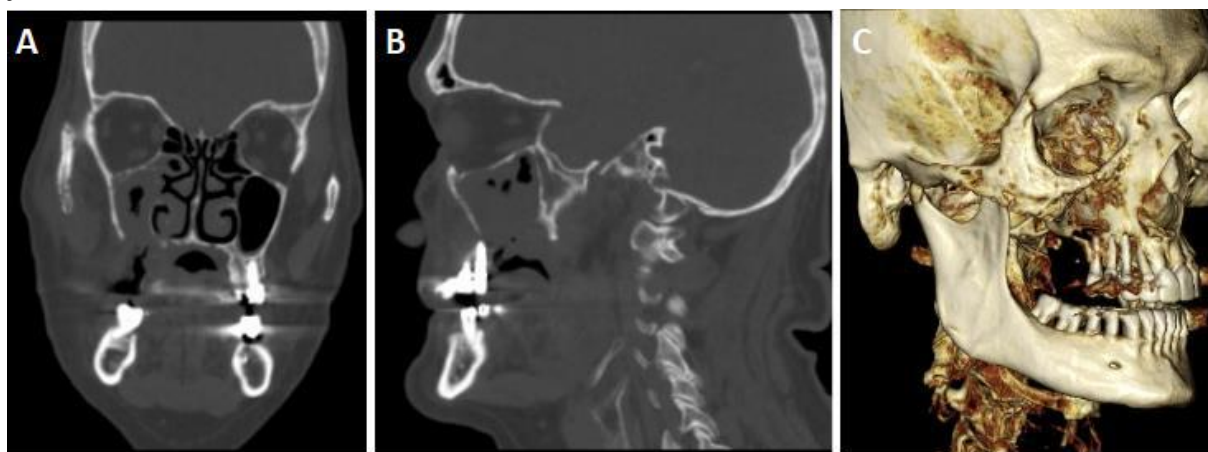
3. Relatos de Caso

Caso 1

OIG, 70 anos, masculino, natural e procedente do interior do Estado de São Paulo, diagnósticos prévios de *diabetes mellitus* tipo 2 insulino dependente e glaucoma. O paciente apresentou quadro de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) pós diagnóstico COVID-19, com necessidade de internação em hospital particular em março de 2021 por 34 dias, dentre os quais permaneceu em intubação orotraqueal por 8 dias.

Após alta hospitalar referente a COVID-19, apresentou quadro de mobilidade dentária e drenagem de secreção purulenta do primeiro molar superior direito (elemento 16), com realização de raspagem corono radicular e exodontia do mesmo em serviço externo, seguida do uso de amoxicilina + clavulanato de potássio por 10 dias. Ao exame de tomografia computadorizada (Figura 1) realizada externamente para avaliar mobilidades dentárias presentes observou-se velamento de maxilar à direita, sendo encaminhado ao Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto.

Figura 1 - Imagens coletadas da tomografia computadorizada A) Corte coronal evidenciando lesão hipodensa de caráter osteolítico, expansivo e erosivo, com limites indefinidos pelo rompimento de suas margens corticais localizadas na região posterior direita da maxila, B) Corte sagital mostrando a extensão da região de tuberosidade maxilar do lado direito até a região apical do dente incisivo lateral superior direito e parede lateral e assoalho da fossa nasal direita, apresentando rarefação no sentido vertical estendendo-se da crista óssea alveolar até a fossa nasal média, C) Reconstrução em 3D evidenciando a destruição óssea.



Fonte: Arquivo dos autores.

Paciente internado no setor de Infectologia, com hipótese diagnóstica principal de infecção fúngica invasiva pós-covid devido a uso prolongado de corticosteroide. Visto a mobilidade dos implantes, foi realizada a remoção dos mesmos e incisivo lateral superior direito em nível ambulatorial e peças enviadas para cultura e anatomopatológico.

O anatomopatológico confirmou diagnóstico de osteonecrose fúngica com morfologia consistente com mucormicose invasiva e sinusite crônica erosiva inespecífica com tecido de granulação. A cultura apresentou *klebsiella pneumoniae* (resistente a ampicilina) + *pseudomonas aeruginosa* (*multi s*).

Na sequência, visto diagnóstico confirmado, paciente foi submetido a abordagem multiprofissional cirúrgica das equipes de Otorrinolaringologia, Cirurgia de Cabeça e Pescoço, Oftalmologia e Odontologia, com realização de maxilectomia, remoção do arco zigomático, desbridamento do masseter e temporal acometidos pela infecção, remoção do assoalho e parede lateral de órbita direita antróstomia maxilar direita.

A equipe de Infectologia instituiu o tratamento do paciente com Ceftazidima 2g/ dia por 5 dias, transicionou-se para e clindamicina 600mg de 8 em 8 horas por aproximadamente 2 meses, associado a Ciprofloxacino por 3 semanas, e Anfotericina b Lipossomal 100mg/dia endovenosa, foi administrada por 4 meses com dose cumulativa de 8350 mg.

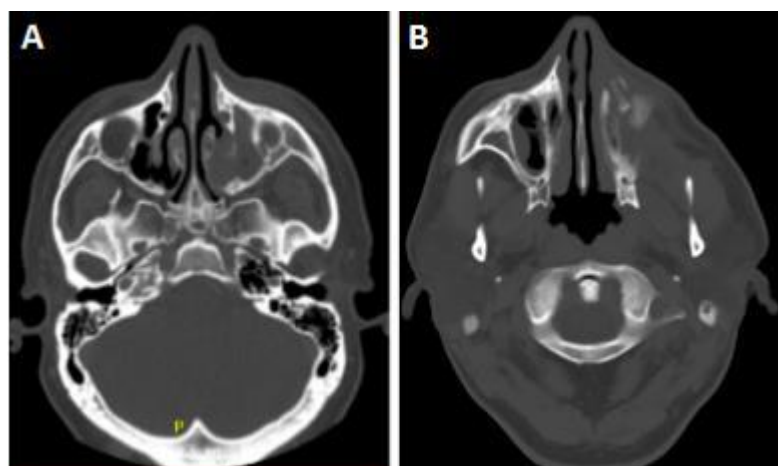
Após 2 anos de acompanhamento, paciente mantém seguimento com a equipe de Infectologia. Atualmente o paciente apresenta cicatrização favorável e completa e ausência de complicações locais, em confecção de próteses para reabilitação oral.

Caso 2

RAFC, 46 anos, sexo masculino, foi diagnosticado em junho de 2021 com COVID 19, sendo necessário uso de oxigênio suplementar por catéter nasal de oxigênio em internação por 6 dias e uso de corticoide por 46 dias em instituição externa. Apresenta diagnóstico de *diabetes mellitus* tipo 2 e hipertensão arterial sistêmica, ambas em controle medicamentoso adequado. Após alta hospitalar, o paciente iniciou sintomas de dor em face e região retro orbitária, malar e em arcada dentária à esquerda, com diagnóstico e tratamento para pulpíte e sinusite em serviço externo, porém ambas com melhora parcial da dor após tratamento, mantendo edema em região de hemiface à esquerda e sensibilidade dentária.

Paciente foi encaminhado para avaliação da equipe de Infectologia, que sugeriu diagnóstico de infecção fúngica invasiva após exames de imagem (Figura 2) com solicitação de abordagem cirúrgica pela otorrinolaringologia, sendo confirmado por biópsia rinite fúngica invasiva sugestiva de mucormicose e a cultura apresentou-se *Rhizopus sp*, e *Aureus OXA-R/ Enterococcus faecalis*.

Figura 2 - Imagens coletadas da tomografia computadorizada A) Tomografia inicial: Achado sugestivos de sinusopatia crônica maxilar esquerda, com sinais de doença fúngica invasiva, B) Tomografia final: Seguimento após abordagem de sinusite fúngica invasiva.



Fonte: Arquivo dos autores.

Na sequência, foi realizada abordagem multiprofissional, com as equipes de Cirurgia de Cabeça e Pescoço, Otorrinolaringologia, Oftalmologia e Odontologia, com maxilectomia esquerda ampliada para parede lateral de órbita e corpo do osso zigomático, palatetectomia esquerda, com reconstrução imediata com placa obturadora provisória no trans operatório, visando pós-operatório mais confortável.

O anátomo patológico demonstrou rinossinusite fúngica invasiva, osteomielite crônica granulomatosa e supurativa, presença de fungos com morfologia sugestiva de *Mucor sp.*

Como proposta terapêutica pela equipe de infectologia, o paciente fez uso de clindamicina por 2 dias, posteriormente substituída por clavulin durante 6 dias e visto presença de enterococcus e staphylo aureus em cultura, optou-se por transicionar para tigeciclina por 3 dias. Em relação ao antifúngico, iniciou a terapia com Anfotericina B Lipossomal por 6 meses, sendo substituída para solução lipídica devido a indisponibilidade da Lipossomal, apresentando dose acumulada de 12900 mg em um ano.

Atualmente o paciente mantém-se em acompanhamento na instituição e do ponto de vista odontológico apresenta cicatrização tecidual completa, sem novas lesões e em uso de prótese removível provisória, com planejamento de prótese definitiva.

Paciente mantém em seguimento institucional semestral com controle clínico radiográfico satisfatório.

4. Discussão

Este estudo relata dois casos de mucormicose pós-COVID, em que os primeiros sintomas identificados mesmo que já citados na literatura (Aswal et al., 2022) são incomuns, sendo que a dor dentária e mobilidade com progressão rápida, além de supuração local, direcionam os pacientes a procura de um cirurgião dentista. Estes casos foram claros exemplos da importância da identificação e necessidade de correto encaminhamento do paciente.

Outro ponto importante a destacar é que ambos os pacientes, apresentam *diabetes mellitus* tipo 2 e estudos mostram que a hiperglicemia pode aumentar a expressão da proteína 78k regulada por glicose (GRP78), considerada fundamental para invasão tecidual pelos *Mucorales* através da proteína de revestimento dos esporos (CoH). Dessa maneira, GRP78 e CoH associado a ferritina altera a resposta imunológica inata e adaptativa, atuando de forma crucial para o desenvolvimento da mucormicose (Pal et al., 2021; Mahalaxmi et al., 2021; Muthu et al., 2021).

A mucormicose pode iniciar como eritema doloroso e endurecido, com rápida progressão clínica da infecção invasiva e em casos de tratamentos não adequados podem evoluir para necrose tecidual. Dentre as manifestações clínicas, sintomas compatíveis com sinusite, dor de cabeça, febre, congestão nasal são os mais comumente citados. A disseminação tecidual local pode gerar múltiplas anomalias clínicas, como perda de visão e paralisias de nervos cranianos, podendo levar a óbito (Steinbrink & Miceli 2021; Cornely et al., 2019).

Existem também casos de pacientes imunocompetentes relatados, entretanto as características epidemiológicas de associação entre mucormicose e pacientes com algum grau de imunocomprometimento apresentam maior prevalência. O estudo RECOVERY (RECOVERY et al., 2021) mostrou a importância do uso de dexametasona na redução de taxa de mortalidade entre pacientes graves e Watanabe (Watanabe et al., 2022) realizou revisão sistemática e metanálise na qual 82% apresentavam *diabetes mellitus* como comorbidade mais comum, 57% necessitam de oxigenação e 77% fizeram uso de corticosteroides sistêmicos, 97% dos pacientes com CAM eram rino-orbital-cerebrais (ROCM) e a taxa de mortalidade foi de 29%. Em nosso relato de casos, os pacientes apresentaram como doença de base em comum a *diabetes mellitus*, fizeram uso de corticoide durante o tratamento a COVID 19 e um deles utilizou ventilação mecânica.

Em relação ao tratamento, a Anfotericina B é considerada a droga de escolha para terapia inicial, seu uso na formulação lipídica, permite terapias mais prolongadas contendo doses diárias mais altas e com menor toxicidade. Sua dose usual para mucormicose, é de 5 mg/kg/d, mas doses mais altas (7–10 mg/kg/d) são usadas em casos graves. Posaconazol e isavuconazol também são usados em pacientes que não podem ser tratados com Anfotericina B (Espinel-Ingroff et al., 2015; Biswas et al., 2015).

Ao se considerar a viabilidade de reabilitação imediata no transoperatório do paciente, observa-se dificuldade de retenção descrita na literatura (Kumari Deepika et al., 2023) a depender do tipo de material, local da ferida cirúrgica e extensão realizada, porém os ganhos de forma imediata e a longo prazo são significativos para o bem-estar e tratamento do paciente. O caso clínico 2 foi elegível para a confecção do obturador acrílico imediato e prótese provisória posterior, apresentando condições satisfatórias de uso.

Aswal e colaboradores (Aswal et al., 2022) estabeleceram quatro fatores como importantes para o manejo da mucormicose, sendo a agilidade diagnóstica, reversão dos fatores instalados, desbridamento cirúrgico e terapia antifúngica adequada, e reforçam a importância multidisciplinar de abordagem para um melhor restabelecimento do paciente. Este artigo concorda com todas as propostas do estudo anteriormente citado e reforça os sinais clínicos iniciais como de valor extremo para o início desta abordagem.

5. Considerações Finais

A abordagem multiprofissional foi fundamental para o correto diagnóstico e condução dos casos relatados, resultando em melhor e mais completa resposta ao tratamento, pois possibilita ao usuário e a equipe uma visão ampliada sobre o cuidado prestado e entrega de melhor qualidade e resolutividade aos casos.

Agradecimentos

Agradecemos a todos os residentes e funcionários envolvidos no tratamento, ao Sistema Único de Saúde por todo aparato fornecido e aos pacientes por autorizarem que suas experiências sirvam de ensinamento para comunidade acadêmica.

Referências

- Aswal, G. S., Rawat, R., Dwivedi, D., Prabhakar, N., & Kumar, K. R. V. (2022). Diagnosis and management of mucormycosis in the dental clinic: A guide for oral health professionals in India. *Journal of family medicine and primary care*, 11(8), 4293–4298. https://doi.org/10.4103/jfmprc.jfmprc_1373_21
- Biswas, D., Kotwal, A., Kakati, B., & Ahmad, S. (2015). Amphotericin B Resistant *Apophysomyces elegans* Causing Rhino-oculo-Cerebral Mucormycosis in an Immunocompetent Host. *Journal of clinical and diagnostic research : JCDR*, 9(8), DD01–DD2. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2015/13929.6272>
- Cornely, O. A., Alastruey-Izquierdo, A., Arenz, D., Chen, S. C. A., Dannaoui, E., Hochhegger, B., Hoenigl, M., Jensen, H. E., Lagrou, K., Lewis, R. E., Mellinshoff, S. C., Mer, M., Pana, Z. D., Seidel, D., Sheppard, D. C., Wahba, R., Akova, M., Alanio, A., Al-Hatmi, A. M. S., Arikian-Akdagli, S., ... Mucormycosis EMM MSG Global Guideline Writing Group (2019). 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*, 19(12), e405–e421. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30312-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30312-3)
- Deepika, K., Goel, S., Gupta, R., & Jain, R. A. (2023). Application of Polyvinyl chloride sheet as delayed surgical obturator in maxillectomy defects secondary to mucormycosis- A case series. *Journal of oral biology and craniofacial research*, 13(2), 207–209. <https://doi.org/10.1016/j.jobcr.2023.01.004>
- Espinel-Ingroff, A., Chakrabarti, A., Chowdhary, A., Cordoba, S., Dannaoui, E., Dufresne, P., Fothergill, A., Ghannoum, M., Gonzalez, G. M., Guarro, J., Kidd, S., Lass-Flörl, C., Meis, J. F., Pelaez, T., Tortorano, A. M., & Turnidge, J. (2015). Multicenter evaluation of MIC distributions for epidemiologic cutoff value definition to detect amphotericin B, posaconazole, and itraconazole resistance among the most clinically relevant species of Mucorales. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 59(3), 1745–1750. <https://doi.org/10.1128/AAC.04435-14>
- Farmakiotis, D., & Kontoyiannis, D. P. (2016). Mucormycoses. *Infectious disease clinics of North America*, 30(1), 143–163. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2015.10.011>
- Mahalaxmi, I., Jayaramayya, K., Venkatesan, D., Subramaniam, M. D., Renu, K., Vijayakumar, P., Narayanasamy, A., Gopalakrishnan, A. V., Kumar, N. S., Sivaprakash, P., Sambasiva Rao, K. R. S., & Vellingiri, B. (2021). Mucormycosis: An opportunistic pathogen during COVID-19. *Environmental research*, 201, 111643. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.111643>

- Muthu, V., Rudramurthy, S. M., Chakrabarti, A., & Agarwal, R. (2021). Epidemiology and Pathophysiology of COVID-19-Associated Mucormycosis: India Versus the Rest of the World. *Mycopathologia*, 186(6), 739–754. <https://doi.org/10.1007/s11046-021-00584-8>
- Nehara, H. R., Puri, I., Singhal, V., Ih, S., Bishnoi, B. R., & Sirohi, P. (2021). Rhinocerebral mucormycosis in COVID-19 patient with diabetes a deadly trio: Case series from the north-western part of India. *Indian journal of medical microbiology*, 39(3), 380–383. <https://doi.org/10.1016/j.ijmmb.2021.05.009>
- Oliveira, F. M., Mota, A. C. D. O., dos Santos, A. P. F. B., Sarris, A. B., Russo, T. V. C., Rocha, M. D. G., Gaspar, G. G., Feliciano, C. S., Bollela, V. R., & Martinez, R. (2022). Mucormicose em pacientes pós covid-19: relato de três casos. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 26, 102487. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2022.102487>
- Pal, R., Singh, B., Bhadada, S. K., Banerjee, M., Bhogal, R. S., Hage, N., & Kumar, A. (2021). COVID-19-associated mucormycosis: An updated systematic review of literature. *Mycoses*, 64(12), 1452–1459. <https://doi.org/10.1111/myc.13338>
- Patel, A., Patel, K., Patel, K., Shah, K., & Chakrabarti, A. (2022). Therapeutic drug monitoring of posaconazole delayed release tablet while managing COVID-19-associated mucormycosis in a real-life setting. *Mycoses*, 65(3), 312–316. <https://doi.org/10.1111/myc.13420>
- Pereira, A. S., et al. (2018). *Metodologia da pesquisa científica* [free e-book]. Santa Maria, RS: Ed. UAB/NTE/UFMS.
- Petrikkos, G., Skiada, A., Lortholary, O., Roilides, E., Walsh, T. J., & Kontoyiannis, D. P. (2012). Epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis. *Clinical infectious diseases an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 54 Suppl 1, S23–S34. <https://doi.org/10.1093/cid/cir866>.
- "RECOVERY Collaborative Group, Horby, P., Lim, W. S., Emberson, J. R. et al. (2021). Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 384 (8): 693-704. DOI: 10.1056/NEJMoa2021436.
- Ribeiro, A. B. O. F., Melo, M. E. A. de, Ribeiro, M. O. F. & Cardoso, A. M. (2023). Interface entre mucormicose e COVID-19. *Revista Brasileira Militar de Ciências*. <https://doi.org/10.36414/rbmc.v9i23.150>
- Rodrigues, M. G., Sekiguchi, W. K., Gonçalves, S., Casal, Y. R., Frassetto, F. P., da Silva, V. T. G., Santo, M. P. D. E., & Magri, M. M. C. (2021). Loss of an eye to mucormycosis following corticosteroid therapy for COVID-19. *Autopsy & case reports*, 12, e2021345. <https://doi.org/10.4322/acr.2021.345>
- Sahu, R. K., Salem-Bekhit, M. M., Bhattacharjee, B., Almoshari, Y., Ikbali, A. M. A., Alshamrani, M., Bharali, A., Salawi, A., Widyowati, R., Alshammari, A., & Elbagory, I. (2021). Mucormycosis in Indian COVID-19 Patients: Insight into Its Patho-Genesis, Clinical Manifestation, and Management Strategies. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 10(9), 1079. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10091079>
- Singh, A. K., Gupta, R., Ghosh, A., & Misra, A. (2020). Diabetes in COVID-19: Prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations. *Diabetes & metabolic syndrome*, 14(4), 303–310. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.004>
- Skiada, A., Lass-Floerl, C., Klimko, N., Ibrahim, A., Roilides, E., & Petrikkos, G. (2018). Challenges in the diagnosis and treatment of mucormycosis. *Medical mycology*, 56(suppl_1), 93–101. <https://doi.org/10.1093/mmy/myx101>
- Steinbrink, J. M., & Miceli, M. H. (2021). Mucormycosis. *Infectious disease clinics of North America*, 35(2), 435–452. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2021.03.009>
- Watanabe, A., So, M., Mitaka, H., Ishisaka, Y., Takagi, H., Inokuchi, R., Iwagami, M., & Kuno, T. (2022). Clinical Features and Mortality of COVID-19-Associated Mucormycosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Mycopathologia*, 187(2-3), 271–289. <https://doi.org/10.1007/s11046-022-00627-8>