

Perspectivas de tratamento e desafios na terapia antifúngica para a mucormicose em pacientes com COVID-19

Treatment perspectives and challenges in antifungal therapy for mucormycosis in patients with COVID-19

Perspectivas y desafíos del tratamiento antifúngico para la mucormicosis en pacientes con COVID-19

Recebido: 03/03/2025 | Revisado: 11/03/2025 | Aceitado: 12/03/2025 | Publicado: 17/03/2025

Franciele Maiara de Araújo Castro

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-7203-865X>
Universidade Federal de Campina Grande, Brasil
E-mail: francielecastro1999@gmail.com

Francisca Karolina de Luna Souto

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-3173-3469>
Universidade Federal de Campina Grande, Brasil
E-mail: karollunasouto@gmail.com

Paula Raquel Ribeiro Silva

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-8606-7711>
Universidade Federal de Campina Grande, Brasil
E-mail: paularaquel905@gmail.com

Igara Oliveira Lima

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1418-431X>
Universidade Federal de Campina Grande, Brasil
E-mail: igaralima.ufcg@gmail.com

Wylly Araújo de Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7784-0302>
Universidade Federal de Campina Grande, Brasil
E-mail: wylly.araujo@professor.ufcg.edu.br

Resumo

A pandemia da COVID-19 possibilitou o aumento de infecções oportunistas, como a exemplo da mucormicose, mais conhecido como “fungo negro”, em que sua prevalência se decorreu em várias partes do globo, especialmente na Índia. Tal infecção fúngica é altamente debilitante e apresenta altas taxas de morbidade e mortalidade, estando a terapia antifúngica voltada nos medicamentos antifúngicos convencionais com ou sem sucesso de tratamento. Diante disso, o objetivo deste trabalho foi identificar quais são as principais perspectivas e desafios provocados pelo tratamento antifúngico em pacientes que adquiriram a COVID-19 e consequentemente, a micose provocada por fungos da ordem Mucorales. Para isso, foi realizada uma revisão integrativa da literatura a partir do planejamento de cinco etapas: elaboração da questão pesquisa (identificação do problema), busca dos estudos na literatura, avaliação dos estudos, análise dos dados e apresentação da revisão, do qual se utilizou da estratégia PICO. No decorrer da busca nas bases de dados, foram encontradas, inicialmente 292 estudos (Science Direct=112, PubMed= 35, Scielo=1 e MEDLINE=144), que no final foram inclusos 38 estudos. Entre estudos, percebeu-se que há uma maior necessidade de diagnóstico precoce, bem como produção de manejo clínico intensivo, especialmente para pacientes que apresentam comorbidades; e também carece de uma produção de protocolos específicos para casos de mucormicose relacionados à COVID-19 com o intuito de melhorar os desfechos clínicos.

Palavras-chave: Infecções fúngicas; Agentes antifúngicos; Comorbidade; Gerenciamento clínico.

Abstract

The COVID-19 pandemic has led to an increase in opportunistic infections, such as mucormycosis, better known as “black fungus”, which has become prevalent in various parts of the world, especially in India. This fungal infection is highly debilitating and has high rates of morbidity and mortality, with antifungal therapy focused on conventional antifungal drugs with or without successful treatment. Therefore, the objective of this study was to identify the main perspectives and challenges caused by antifungal treatment in patients who acquired COVID-19 and, consequently, mycosis caused by fungi of the order Mucorales. To this end, an integrative literature review was carried out based on a five-step planning: elaboration of the research question (identification of the problem), search for studies in the literature, evaluation of the studies, data analysis, and presentation of the review, which used the PICO strategy. During the search in the databases, 292 studies were initially found (Science Direct=112, PubMed=35, Scielo=1 and MEDLINE=144), of which 38 studies were included. Among the studies, it was noted that there is a greater need for early diagnosis, as well as the production of intensive clinical management, especially for patients with comorbidities;

and there is also a lack of production of specific protocols for cases of mucormycosis related to COVID-19 in order to improve clinical outcomes.

Keywords: Fungal infections; Antifungal agents; Comorbidity; Disease management.

Resumen

La pandemia de COVID-19 ha provocado un aumento de infecciones oportunistas, como la mucormicosis, más conocida como “hongo negro”, que se ha vuelto frecuente en varias partes del mundo, especialmente en la India. Esta infección fúngica es altamente debilitante y tiene altas tasas de morbilidad y mortalidad; la terapia antimicótica se centra en medicamentos antimicóticos convencionales con o sin tratamiento exitoso. Por tanto, el objetivo de este trabajo fue identificar las principales perspectivas y desafíos que genera el tratamiento antifúngico en pacientes que adquirieron COVID-19 y, en consecuencia, micosis causadas por hongos del orden Mucorales. Para ello, se realizó una revisión integradora de la literatura basada en un proceso de planificación de cinco pasos: elaboración de la pregunta de investigación (identificación del problema), búsqueda de estudios en la literatura, evaluación de los estudios, análisis de datos y presentación de la revisión, utilizando la estrategia PICO. Durante la búsqueda en las bases de datos se encontraron inicialmente 292 estudios (Science Direct=112, PubMed=35, Scielo=1 y MEDLINE=144), de los cuales se incluyeron 38 estudios. Entre los estudios, se observó que existe una mayor necesidad de diagnóstico precoz, así como de producción de un manejo clínico intensivo, especialmente para pacientes con comorbilidades; y también hay una falta de producción de protocolos específicos para casos de mucormicosis relacionados con COVID-19 con el objetivo de mejorar los resultados clínicos.

Palabras clave: Infecciones fúngicas; Agentes antifúngicos; Comorbilidad; Manejo de la enfermedad.

1. Introdução

Nos últimos anos vem sendo recorrente o aumento crescente de infecções fúngicas oportunistas, e isso normalmente se relaciona com o desdobramento de populações suscetíveis a tais infecções devido a debilitação do sistema imunológico (imunossupressão), como por exemplo pacientes que utilizam procedimentos de modulação imunológica, como transplantes de células troco hematopoiéticas e medicamentos esteroidais; pacientes com câncer, doenças autoimunes, e também àqueles uma vez já infectados por vírus, como o vírus da imunodeficiência humana (HIV), Influenza, herpes vírus, e recentemente o SARS-Cov-2 (Lockhart & Guarner, 2019; Ghelfenstein-Ferreira et al., 2024).

Com o advento da pandemia da COVID-19 provocada pelo vírus SARS-Cov-2, este foi considerado com um estopim principal para que pacientes hospitalizados adquirissem infecções fúngicas oportunistas, como a mucormicose, micose provocada por fungos da Mucorales, pelo qual ganhou destaque em pacientes pós-COVID-19, no mundo todo, mas especialmente na Índia, em que foi comumente chamada de “fungo negro”, justamente por induzir necrose em tecidos, que eventualmente tende a ser preto (Shen et al., 2023).

Infecções por Mucorales normalmente envolve fungos saprófitos pertencentes aos gêneros: *Rhizopus*, *Lichtheima*, *Mucor*, *Rhizomucor*, *Cunninghamella*, *Apophysomyces* e *Saksenaea*, de modo em que tais infecções podem ser contraídas através da inalação de esporos, absorção de refeições infectadas ou por meio de inoculação de superfícies danificadas (Sharma; Goel, 2022). Em virtude disso, o fungo pode germinar e migrar para os seios paranasais, se espalhando intracranialmente, atingindo regiões próximas, como orbitais, pelo qual, consiste na forma clínica mais comum, a mucormicose rinocebral. No entanto, outras formas clínicas são relatadas na literatura, como a mucormicose pulmonar, cutânea, gastrointestinal e disseminada (Alshahawey et al., 2022; Chao; Lai & Yu, 2022).

Nesse contexto, a mucormicose em meio a pandemia de COVID-19 sofreu um aumento significativo de cinquenta vezes mais a prevalência dessa doença em pacientes diagnosticados no mundo em comparação aos anos anteriores a pandemia, o que culminou também na crescente taxa de morbidade e mortalidade, sendo considerada uma infecção fúngica angioinvasiva e altamente debilitante, pelo qual o tratamento ainda se dá em relação aos antifúngicos convencionais, como a anfotericina B e posaconazol (Prakash & Chakrabarti, 2019; Hussain et al., 2023).

Diante disso, o objetivo deste trabalho foi identificar quais são as principais perspectivas e desafios provocadas pelo tratamento antifúngico em pacientes que adquiriram a COVID-19 e conseqüentemente, a infecção fúngica provocada por fungos da ordem Mucorales.

2. Metodologia

O presente estudo consiste de uma revisão bibliográfica (Snyder, 2021), e de natureza quantitativa na quantidade de artigos selecionados e, qualitativa nas análises realizadas (Pereira et al., 2018). Para a realização desta revisão integrativa, procedeu-se a partir do planejamento de cinco etapas: elaboração da questão pesquisa (identificação do problema), busca dos estudos na literatura, avaliação dos estudos, análise dos dados e apresentação da revisão (Whittemore & Knafl, 2005).

Nesse sentido, a questão de pesquisa norteadora desta revisão integrativa foi “Quais são as perspectivas e os principais desafios dos tratamentos antifúngicos em pacientes com COVID-19 que desenvolveram mucormicose?”

Em referência a construção da questão, o método PICO foi aplicado, que por sua vez consiste em um ferramenta útil em elaborar questões de pesquisa e facilitar uma revisão da literatura. O “P” se refere a população, paciente ou problema, consistindo em pacientes com COVID-19 que desenvolveram mucormicose; “I”, intervenção ou área de interesse, que se refere ao tratamento antifúngico específico para mucormicose; o “C”, é a Comparação, sendo atribuída para as diferentes terapias antifúngicas (se aplicável) ou com grupos que receberam outras abordagens de manejo clínico; e “O” (desfecho), isto é, os resultados clínicos como redução da mortalidade, tempo de recuperação e controle da infecção.

A estratégia de busca de artigos foi realizada através dos bancos de dados: Science Direct, Pubmed, *Scientific Electronic Library Online* (Scielo) e *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE). A partir dos operadores booleanos AND e OUR utilizou-se os descritores e termos na língua inglesa e portuguesa: a) COVID-19/ Síndrome de Covid-19/ Sorodiagnóstico da COVID-19 b) Mucormicose/ Infecção por Mucorales c) Tratamento antifúngico/ Agente Antifúngico/ Agente Antimicótico/ Fármaco Antifúngico/ Medicamento Antimicótico d) Gerenciamento Clínico/ Administração Clínica, Gerenciamento da Doença e) Redução da mortalidade/ Índice de Mortalidade/ Controle da Infecção/ Efeitos Adversos.

Salienta-se que, a busca dos estudos ocorreu entre os meses de outubro e dezembro de 2024. Os critérios de seleção foram artigos de pesquisa onde demonstravam estudos em inglês e português com pacientes com COVID-19 e diagnóstico de mucormicose; pesquisas sobre tratamentos antifúngicos para mucormicose; artigos que abordem os desafios e perspectivas no tratamento, publicados nos últimos 5 anos, isto é, desde o surgimento do vírus Sars-CoV-2. Por outro lado, os critérios de exclusão foram estudos que abordasse outras infecções fúngicas sem a menção específica à mucormicose; pesquisas sobre tratamentos para mucormicoses que não envolvem pacientes com COVID-19; artigos com foco apenas em diagnóstico, sem discussão sobre o tratamento e estudos de casos clínicos.

A seguir, a Figura 1 apresenta um fluxograma de seleção de artigos com suas respectivas quantidades.

Figura 1 - Fluxograma das etapas de seleção dos estudos adaptado do *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses*.



Fonte: Autores (2025).

3. Resultados e Discussão

3.1 Tipos de Metodologias de estudo encontradas

No decorrer da busca nas bases de dados, foram encontradas, inicialmente 292 estudos (Science Direct=112, PubMed=35, Scielo=1 e MEDLINE=144). Após isso, ocorreu a leitura e análise dos títulos e resumos de cada publicação, pelo qual foram executados os *downloads* de 74 artigos de pesquisas, de modo em que se realizou a leitura completa. Entre estes, excluiu-se 36 estudos, correspondendo as duplicadas e aqueles que não satisfizeram à temática da pesquisa. Os artigos considerados foram 38, haja vista que se enquadravam nos critérios de inclusão (Figura 1).

A compilação de artigos selecionados (n=38) da revisão integrativa foi organizada em formato de tabela (Quadro 1), do qual descreve: autor (es), ano de publicação, título do artigo, metodologia de estudo, população estudada, tipo de tratamento antifúngico utilizado, outras abordagens de manejo clínico e resultados clínicos.

Quadro 1 - Síntese dos estudos segundo autor(es), ano de publicação, título do estudo, metodologia do estudo, população estudada, tipo de tratamento antifúngico utilizado, outras abordagens de manejo clínico e resultados clínicos em relação a mucormicose em pacientes com COVID-19 (n=38).

Autor(es)	Ano de Publicação	Título do Estudo	Metodologia de Estudo	População Estudada	Tipo de Tratamento Antifúngico Utilizado	Outras Abordagens de Manejo Clínico	Resultados Clínicos	Perspectivas e Desafios
Sumit Mrig, Kabir Sardana, Pooja Arora, <i>et al.</i>	2022	"Adjunctive use of saturated solution of potassium iodide (SSKI) with liposomal amphotericin B (L-AMB) in mucormycosis achieves favorable response, shortened dose and duration of amphotericin: A retrospective study from a COVID-19 tertiary care center"	Estudo retrospectivo intervencional	25 pacientes com mucormicose rino-orbito-cerebral pós-COVID-19	Anfotericina B lipossomal e solução saturada de iodeto de potássio (SSKI)	Desbridamento sinusal; acompanhamento clínico	84% dos pacientes apresentaram estabilização da doença; redução da dose e duração da Anfotericina B devido ao uso de SSKI.	O SSKI pode ser um adjuvante eficaz e de baixo custo no tratamento da mucormicose; necessidade de estudos adicionais para confirmar a eficácia em diferentes populações.
Himanshu Yadav, Snigdha Sen, Tirupati Nath, <i>et al.</i>	2022	"Analysis of COVID-19-associated rhino-orbital-cerebral mucormycosis patients in a tertiary care center in Northern India"	Estudo prospectivo	49 pacientes com ROCM associada à COVID-19	Anfotericina B lipossomal intravenosa	Desbridamento sinusal, injeção retrobulbar de Anfotericina B, descompressão orbital, exenteração orbital	Mortalidade de 22,45% em 6 meses; idade avançada, extensão intracraniana e HbA1c elevado foram indicadores significativos de mortalidade.	Necessidade de diagnóstico precoce e manejo agressivo para melhorar os desfechos; desafios no tratamento de pacientes com comorbidades significativas.
Aastha Gandhi, Anurag Narula, Shreya Chandra, <i>et al.</i>	2023	"Battling the emerging epidemic of rhino-orbital-cerebral mucormycosis (ROCM) in COVID-19 pandemic: an interventional study"	Estudo intervencional	35 pacientes com mucormicose associada à COVID-19	Anfotericina B intravenosa, Posaconazol oral	Debridamento de seios paranasais, exenteração orbital, injeção retrobulbar de Anfotericina B	Taxa de mortalidade de 22,85%; sobrevida de 100% em 30 dias para pacientes em estágio 4 que receberam exenteração e debridamento.	Necessidade de abordagem multidisciplinar e agressiva no manejo de pacientes com CAM; desafios em termos de diagnóstico e intervenção precoce.
Tarjani Vivek Dave, Akshay Gopinathan Nair, Raghuraj Hegde, <i>et al.</i>	2021	"Clinical Presentations, Management and Outcomes of Rhino-Orbital-Cerebral Mucormycosis (ROCM) Following COVID-19: A Multi-Centric Study"	Estudo retrospectivo multicêntrico intervencional	58 pacientes com ROCM pós-COVID-19	Anfotericina B lipossomal sistêmica	Desbridamento sinusal; exenteração orbital em casos graves	60% dos pacientes apresentaram desfecho favorável; mortalidade de 34%; fatores como diabetes não controlada e envolvimento do SNC associados a piores prognósticos.	Necessidade de intervenções precoces; envolvimento do SNC é um fator determinante para mortalidade; desafios em manejar pacientes com múltiplos fatores de risco.

Jaya Chakravarty, Munesh Kumar Gupta, Ragini Tilak, et al.	2022	"COVID-19-associated Mucormycosis: A clinico-epidemiological study"	Estudo observacional	208 pacientes com mucormicose associada à COVID-19	Anfotericina B, Posaconazol	Controle rigoroso da glicemia; monitoramento de níveis de ferro e zinco	Mortalidade de 28,8% aos 3 meses; mortalidade associada a níveis elevados de creatinina e fosfatase alcalina.	Hiperglicemia não controlada e uso de suplementos de zinco e esteróides foram fatores de risco significativos; necessidade de evitar uso excessivo de suplementos e controlar glicemia durante o tratamento de COVID-19.
Rekha Yadav, Siddharth Madan, Jolly Rohatgi, et al.	2022	"Corneal manifestations and treatment among patients with COVID-19-associated rhino-orbito-cerebral mucormycosis"	Estudo retrospectivo observacional	32 pacientes com ROCM associada à COVID-19 com envolvimento corneal	Anfotericina B tópica	Uso de colírios ciclopégicos, medicações antiglaucoma; exenteração orbital em casos graves	Úlceras corneanas tratadas com sucesso com Anfotericina B tópica em alguns pacientes; exenteração necessária em outros casos.	Desafios no tratamento de manifestações corneanas de mucormicose; efetividade de baixas concentrações de Anfotericina B tópica; necessidade de mais pesquisas nesta área.
Dhirendra Shivprasad Yadav, Swati Arvind Chavan, Niteen Dattatray Karnik, et al.	2023	"Coronavirus Disease-19-associated Mucormycosis: A Single-center Observational Study of 69 Patients"	Estudo observacional retrospectivo	69 pacientes com mucormicose associada à COVID-19	Anfotericina B	Intervenções cirúrgicas conforme necessário	Taxa de mortalidade de 26,1%; fatores como necessidade de ventilação invasiva e terapias imunossupressoras associadas a maior mortalidade.	Coinfecção com COVID-19 predispõe a doença mais grave e maior mortalidade; necessidade de manejo intensivo e monitoramento próximo dos pacientes com mucormicose associada à COVID-19.
Ravi Meher, Vikram Wadhwa, Vikas Kumar, et al.	2022	"COVID associated mucormycosis: A preliminary study from a dedicated COVID Hospital in Delhi"	Estudo prospectivo longitudinal	131 pacientes com mucormicose após COVID-19	Anfotericina B lipossomal, Posaconazol, Voriconazol	Desbridamento cirúrgico; acompanhamento pós-operatório rigoroso	94,6% dos pacientes recuperaram; mortalidade maior em pacientes com diabetes não controlada e uso de esteróides.	Controle do diabetes e uso criterioso de esteróides são fundamentais para reduzir casos de mucormicose; necessidade de protocolos específicos para casos de mucormicose pós-COVID; desafios na gestão de recursos e medicamentos antifúngicos durante a pandemia.

Monalisa Sahu, Shah Milap, Venkateswara R. Mallela <i>et al.</i>	2023	"COVID-19-associated multisystemic mucormycosis from India"	Estudo retrospectivo multicêntrico	217 pacientes com CAM	Anfotericina B, terapia sequencial	Debridamento cirúrgico extenso	Mortalidade de 14%; casos de mucormicose cerebral, gastrointestinal e disseminada têm risco maior de morte	Importância de abordagem multidisciplinar e manejo apropriado dos fatores predisponentes
Jaya Chakravarty, Munesh Kumar Gupta, Ragini Tilak, <i>et al.</i>	2022	"COVID-19-associated Mucormycosis: A clinico-epidemiological study"	Estudo observacional	208 pacientes com CAM	Posaconazol, Anfotericina B	Monitoramento de comorbidades	Mortalidade de 28,8% em três meses	Riscos elevados com hiperglicemia e uso de esteróides; controle glicêmico rigoroso é essencial
A. Ramaswami, A. K. Sahu, A, Kumar <i>et al.</i>	2021	"COVID-19-associated mucormycosis presenting to the Emergency Department—an observational study of 70 patients"	Estudo retrospectivo, observacional	70 pacientes com CAM	Anfotericina B intravenosa	Debridamento cirúrgico urgente	Alta prevalência de diabetes e uso de esteróides em pacientes com CAM	A necessidade de diagnóstico e intervenção precoce nos departamentos de urgência é crítica para melhorar os desfechos
Mohan V. Pulle, Sukhram Bishnoi, Belal Bin Asaf <i>et al.</i>	2022	"COVID associated pulmonary mucormycosis: Outcomes of surgical therapy"	Estudo prospectivo observacional	44 Pacientes com mucormicose pulmonar pós-COVID-19	Anfotericina B lipossomal e Posaconazol	Lobectomia ou ressecção pulmonar parcial	Mortalidade de 15,1% após cirurgias pulmonares agressivas	A cirurgia é viável e recomendada em mucormicose pulmonar, mas apresenta risco elevado; necessidade de protocolos rigorosos
Praveen Kumar Madikonda, Srikanth Babu Pergu, C. H. Ramadevi	2022	" Effect of Ayurvedic Intervention as na adjunct therapy in Post COVID-19 Mucormycosis (PCM): A non-randomized parallel group study"	Estudo não randomizado paralelo	92 pacientes com PCM	Anfotericina B e Posaconazol	Adjuntivo com Ayurveda	Grupo com AAT mostrou menor necessidade de intervenção cirurgica e antifúngicos adicionais	Terapia Ayrvédica pode reduzir a progressão da doença e ser uma opção econômica viável, no entanto requer mais estudos para validação
Ameet Dravid, Reema Kashiva, Zafer Khan <i>et al.</i>	2022	"Epidemiology, clinical presentation and management of COVID-19 associated mucormycosis: A single centre experience from Pune, Western India"	Estudo retrospectivo de coorte	59 pacientes com CAM	Anfotericina B lipossomal, Posaconazol	Debridamento cirúrgico	74,6% dos pacientes tiveram recuperação clínica e radiológica; 25,4% mortalidade	CAM é uma infecção oportunista progressiva e fatal, sendo essencial uma intervenção diagnóstica e terapêutica rápida

Praveen Khare, Yogita Chaurasia, Shweta Bhatnagar	2022	"Exploring the globe salvaging treatment options in patients of COVID-19-associated mucormycosis with orbital involvement"	Estudo prospectivo	84 Pacientes com CAM e envolvimento orbital	Injeção peribulbar de Anfotericina B	Exenteração orbital realizada em casos avançados, monitoramento radiológico regular	Estabilidade ou melhora em pacientes que receberam injeções de Anfotericina; seis pacientes necessitaram exenteração	Opções de preservação ocular devem ser priorizadas quando possível, mas a exenteração pode ser necessária em casos críticos; mais estudos são necessários.
Vidhi Jain, Alisha Aggarwal, Twishi Shrimali <i>et al.</i>	2022	"Hit or miss: The Dilemma of Specimen Selection for Microbiological Diagnosis of Rhino-Orbital-Cerebral-COVID-Associated Mucormycosis (ROCM-CAM)"	Estudo retrospectivo observacional	113 Pacientes com mucormicose ROCM associada à COVID-19	Anfotericina B	Análise microbiológica detalhada para diagnóstico preciso	Identificação precisa é essencial para evitar diagnósticos incorretos e guiar o tratamento adequado	A coleta de amostras precisa e o diagnóstico rápido são desafios contínuos para a ROCM, destacando a importância de protocolos padronizados.
Archana Ajay Vare, Snehalata Yellambkar, Asma Farheen <i>et al.</i>	2021	" Incidence, cumulative mortality and factors affecting the outcome of COVID-19-associated mucormycosis from Western India"	Estudo retrospectivo	67 Pacientes com CAM	Anfotericina B	Desbridamento sinusal e monitoramento	Mortalidade de 38% em 20 dias; risco elevado em pacientes que precisaram de ventilação não invasiva	Necessidade de estratégias agressivas e de prevenção para pacientes de alto risco; controle de diabetes e uso de esteróides são cruciais.
Amit Keshri, Arulalan Mathialagan, Ankita Aishwarya <i>et al.</i>	2023	"Is mucormycosis the end? A comprehensive management of orbit in COVID associated rhino-orbital-cerebral mucormycosis: preserving the salvageable"	Estudo retrospectivo	148 Pacientes com CAM e envolvimento orbitário	Anfotericina B lipossomal	Cirurgia minimamente invasiva para evitar exenteração, acompanhamento prolongado	Redução de exenterações; preservação da visão possível em muitos casos, com seguimento longo	Intervenções cirúrgicas limitadas e manejo agressivo ajudam a preservar o globo ocular; desafios incluem a falta de consenso sobre protocolos de exenteração.
Nitin M. Nagarkar, Vijaya Sahu, Ripudaman Arora <i>et al.</i>	2023	"Mortality and its determinants after an outbreak of post COVID-19 associated rhino-orbito-cerebral mucormycosis in Central India"	Estudo retrospectivo	211 Pacientes com ROCM após COVID-19	Anfotericina B	desbridamento sinusal e exenteração orbital para casos avançados	Mortalidade de 13,1% em 30 dias e 18,4% em 60 dias; SNC envolvido aumenta o risco de mortalidade significativamente	Tratamento precoce com desbridamento sinusal e Anfotericina B pode reduzir mortalidade; envolvimento do SNC é um dos maiores desafios para desfechos positivos.
Lav Selarka, Suktara Sharma, Dinesh Saini <i>et al.</i>	2021	"Mucormycosis and COVID-19: An epidemic within a pandemic in India"	Estudo prospectivo	47 Pacientes com mucormicose associada à COVID-19	Anfotericina B	Monitoramento intensivo e controle de diabetes	Mortalidade de 23,4%; a maioria dos óbitos ocorre nos primeiros sete dias após o diagnóstico	O controle glicêmico e o uso criterioso de esteróides são fundamentais para reduzir a incidência de CAM em pacientes de COVID-19.

Farzad Pakdel, Kazem Ahmadikia, Mohammadreza Selehi <i>et al.</i>	2021	"Mucormycosis in patients with COVID-19: A cross-sectional descriptive multicentre study from Iran"	Estudo multicêntrico transversal	58 Pacientes com mucormicose pós-COVID-19	Anfotericina B, Posaconazol e Caspofungina	Exenteração orbital realizada em casos avançados	Mortalidade reduzida em pacientes que receberam terapia combinada; alta mortalidade em casos com diabetes não controlada	A terapia antifúngica combinada pode ser eficaz; desafios incluem diagnóstico rápido e controle de diabetes em pacientes de alto risco.
Atul Patel, Ritesh Agarwal, Shicaprakash M. Rudramurthy <i>et al.</i>	2021	"Multicenter Epidemiologic Study of Coronavirus Disease–Associated Mucormycosis, India"	Estudo retrospectivo multicêntrico	187 Pacientes com mucormicose associada à COVID-19	Anfotericina B	Monitoramento intensivo para complicações	Mortalidade de 45,7% em 12 semanas; hipoxemia e uso de glicocorticoides associados a maior risco	Uso indiscriminado de glicocorticoides em pacientes com COVID-19 aumenta o risco; controle glicêmico e vigilância são essenciais
Abin M. Abraham, Mary John, Vikas Loomba <i>et al.</i>	2024	"Observational study on the clinical profile and treatment outcome on long-term follow-up of COVID-19 associated mucormycosis"	Estudo observacional	37 pacientes com mucormicose associada à COVID-19	Anfotericina B	Intervenções cirúrgicas conforme necessário; acompanhamento clínico	Alta taxa de readmissão no primeiro mês (50% dos pacientes); 80% dos pacientes estavam assintomáticos após 6 meses de acompanhamento.	Necessidade de readmissão devido ao tratamento antifúngico prolongado; desafios relacionados aos efeitos colaterais e disponibilidade da Anfotericina B; necessidade de monitoramento a longo prazo.
Jyoti Shakrawal, Vidhu Sharma, Amit Goyal <i>et al.</i>	2023	"Outcomes of transcutaneous retrobulbar Amphotericin B (TRAMB) as an adjuvant therapy for rhino-orbital-cerebral mucormycosis (ROCM) following COVID-19"	Estudo prospectivo	42 Pacientes com ROCM com envolvimento orbital	Anfotericina B retrobulbar	Exenteração orbital para casos graves	Melhorias em 72% dos casos; necessidade de exenteração reduzida devido à terapia com Anfotericina retrobulbar	Terapia retrobulbar é promissora em reduzir a necessidade de exenterações orbitais, mas a monitorização próxima é necessária
Suparna Chatterjee, Manjari Bhattacharjee, Avijit Hazra <i>et al.</i>	2023	"Pharmacovigilance study of amphotericin B for mucormycosis in post-COVID and non-COVID patients at a tertiary care hospital in Eastern India"	Estudo prospectivo de farmacovigilância	77 Pacientes com mucormicose pós-COVID-19	Anfotericina B deoxicolato	Monitoramento de eletrólitos e reações infusivas	Alta incidência de hipocalcemia e reações à infusão; todos os efeitos adversos controlados com intervenção médica	A Anfotericina B convencional é eficaz, mas exige monitoramento rigoroso devido a efeitos adversos; lipossomal é preferível

Rajeev Soman, Sourabh Chakraborty, Geethu Joe	2022	"Posaconazole or isavuconazole as sole or predominant antifungal therapy for COVID-19-associated mucormycosis. A retrospective observational case series"	Estudo retrospectivo observacional	28 Pacientes com mucormicose associada à COVID-19	Posaconazol, Isavuconazol	Monitoramento terapêutico de drogas	57% dos pacientes se curaram; sobrevida comparável à literatura com uso de Posaconazol e Isavuconazol sem Anfotericina	Esses antifúngicos podem ser uma alternativa onde a Anfotericina B não está disponível, mas mais estudos são necessários
S. Sharma, M. Grover, S. Bhargava <i>et al.</i>	2021	"Post coronavirus disease mucormycosis: a deadly addition to the pandemic spectrum"	Estudo prospectivo observacional	23 Pacientes com mucormicose rinocefreal associada à COVID-19	Anfotericina B	Debridamento sinusal endoscópico	Intra-orbital em 43,47% dos casos e intracranial em 8,69%; taxa de mortalidade alta	Diabetes descontrolado e uso excessivo de esteroides são fatores críticos; necessidade de controle rigoroso desses fatores
Manda V. Vijayasekhar, Vivek Nagappa, Kurumella Hema Swaroop <i>et al.</i>	2022	"Post-Covid Cerebral Mucormycosis, Varied Presentations and Surgical Strategies of a Newer Epidemic: An Institutional Experience"	Estudo observacional cruzado	61 Pacientes com mucormicose rinocerebral associada à COVID-19	Anfotericina B lipossomal	Abordagem multidisciplinar com cirurgias invasivas	30 óbitos em 270 casos; taxa de sucesso alta com intervenção agressiva	A abordagem multidisciplinar precoce e agressiva oferece melhores chances de sobrevida em casos complexos
Sandipta Mitra, Mridul Janweja e Arunabha Sengupta	2022	"Post-COVID-19 rhino-orbito-cerebral mucormycosis: a new addition to challenges in pandemic control"	Estudo observacional	32 Pacientes com ROCM após infecção por COVID-19	Anfotericina B	Exenteração orbital em casos avançados	Melhora significativa com desbridamento endoscópico e exenteração em casos graves	Importância de protocolos de tratamento para monitoramento precoce e intervenção em pacientes de alto risco
Akshay G. Nair, Namrata G. Adulkar, Lynn D' Cunha <i>et al.</i>	2021	"Rhino-orbital mucormycosis following COVID-19 in previously non-diabetic, immunocompetent patients"	Estudo retrospectivo observacional	127 Pacientes com COVID-19 associada à mucormicose	Anfotericina B retrobulbar	Exenteração orbital quando necessário	Salvamento ocular em 42,8% dos olhos; preservação do globo em 4/5 pacientes com anfotericina retrobulbar	A necessidade de vigilância em pacientes sem histórico de diabetes ou uso de esteroides é essencial
Swati A Ravani, Garina A. Agrawal, Parth A. Leuva <i>et al.</i>	2021	"Rise of the phoenix: Mucormycosis in COVID-19 times"	Estudo retrospectivo, institucional	31 Pacientes com mucormicose rino-orbital	Anfotericina B lipossomal	Exenteração orbital quando indicado	Recuperação em 90% dos pacientes tratados; mortalidade associada ao envolvimento cerebral	Controle rigoroso de diabetes e monitoramento visual são essenciais para o sucesso no tratamento
Bahram Eshraghi, Behzad Khademi, Majid Mirmohammadkhani <i>et al.</i>	2024	"Risk Factors of COVID-19 associated mucormycosis in Iranian patients: a multicenter study"	Estudo multicêntrico observacional	264 Pacientes com COVID-19 associada à mucormicose	Anfotericina B retrobulbar	Debridamento endoscópico e controle visual	Mortalidade elevada em pacientes com histórico de tabagismo e admissão na UTI	Identificação precoce e intervenções direcionadas para pacientes de alto risco são essenciais para melhorar resultados clínicos

Abi Manesh, Emily Devasagayam, Kundakarla Bhanuprasad <i>et al.</i>	2023	"Short intravenous amphotericin B followed by oral posaconazole using a simple, stratified treatment approach for diabetes or COVID-19-associated rhino-orbito-cerebral mucormycosis: a prospective cohort study"	Estudo prospectivo pragmático	251 Pacientes com mucormicose rino-orbital	Anfotericina B curta seguida de Posaconazol	Controle glicêmico rigoroso e debridamento	Sucesso do tratamento em 88%; mortalidade associada a casos com envolvimento cerebral	Abordagem de tratamento escalonado com Anfotericina curta seguida de Posaconazol é promissora para casos de CAM
Kapil Sonia, Aparna Das, Vidhu Sharma <i>et al.</i>	2022	"Surgical & medical management of ROCM (Rhino-orbito-cerebral mucormycosis) epidemic in COVID-19 era and its outcomes – a tertiary care center experience"	Estudo prognóstico em centro terciário	145 Pacientes com mucormicose associada à COVID-19	Anfotericina B	Desbridamento cirúrgico e monitoramento próximo	Mortalidade de 18% em 5 meses; sucesso em maioria dos casos tratados agressivamente	ROCM requer uma abordagem agressiva e multidisciplinar para melhorar a sobrevivência dos pacientes
Amit Raj, Prabhakar Singh, Kaushik Sadhukhan <i>et al.</i>	2023	"Survival benefit of exenteration in COVID-19-associated rhino-orbital mucormycosis"	Estudo de coorte retrospectivo	14 Pacientes com mucormicose rino-orbital	Anfotericina B retrobulbar	Exenteração orbital comparada com manejo conservador	A exenteração não mostrou benefício significativo na sobrevida em 6 meses	Exenteração pode ser reservada para casos avançados sem evidência robusta de melhora na sobrevida em pacientes com CAM
Nurettin Bayram, Bayram, Cemal Ozsaygili, Hafize Sav <i>et al.</i>	2021	"Susceptibility of severe COVID-19 patients to rhino-orbital mucormycosis fungal infection in different clinical manifestations"	Estudo observacional prospectivo	11 Pacientes com mucormicose rino-orbitária (ROM) em pacientes graves com COVID-19	Anfotericina B intravenosa e retrobulbar	Debridamento agressivo e controle oftalmológico	Mortalidade de 63,6% entre os casos graves; alta associação com o uso de esteróides	Abordagem multidisciplinar precoce e agressiva é necessária devido à alta taxa de mortalidade associada a co-infecção
Zaid Shaikh, Abhijeet Mishra, Srinivas Chadaram, Chappity Preetam, <i>et al.</i>	2023	"To evaluate the efficacy of topical anti-fungal therapy in postoperative cases of COVID Associated Mucormycosis (CAM): A single-blinded randomized control trial"	Ensaio clínico randomizado controlado cego simples	45 pacientes com CAM pós-operatório divididos em 3 grupos de 15	Gel de Anfotericina B lipossomal, Povidona-Iodo, solução salina (controle)	Desbridamento cirúrgico inicial; acompanhamento pós-operatório	O grupo tratado com gel de Anfotericina B apresentou redução significativa na necessidade de cirurgias de revisão em comparação com o grupo controle.	A aplicação tópica de Anfotericina B pode reduzir a necessidade de cirurgias adicionais; necessidade de estudos adicionais para confirmar a eficácia em larga escala.
Himanshu Dandu, Naveen Kumar, Neeraj Kumar <i>et al.</i>	2024	"Utility of Itraconazole in Combination with Liposomal Amphotericin B in <i>Rhizopus oryzae</i> Associated Mucormycosis—An Exploratory Study"	Estudo exploratório observacional	14 Pacientes com mucormicose associada à COVID-19	Itraconazol combinado com Anfotericina B	Seguimento clínico e radiológico	Melhora clínica em 78% dos pacientes com seguimento de 6 meses	Itraconazol é promissor como tratamento de manutenção para mucormicose sensível, mas requer mais estudos

Legenda: ROCM: Mucormicose Rinocerebral Orbital ; CAM: Mucormicose associada à COVID-19; PCM: Mucormicose pós COVID-19; UTI: Unidade de Terapia Intensiva. Fonte: Autores (2025).

A respeito das metodologias de estudo, estes consistem substancialmente em estudos retrospectivo, prospectivo, intervencional, observacional, exploratório, prognóstico, ensaios clínicos randomizados, entre outros, que por sua vez são considerados estudos comuns na pesquisa clínica e epidemiológica, onde estudos observacionais representam a maioria, ao mesmo tempo em que os estudos retrospectivos são frequentes por utilizarem dados disponíveis, enquanto estudos prospectivos, embora mais onerosos e demorados, são de suma importância para monitorar desfechos (Merchán-Hamann; Tauil, 2021). Além disso, esses estudos abarcaram um quantitativo expressivo de populações variando entre 11 a 264 pacientes com ou pós-COVID-19 que contraíram a doença fúngica denominada mucormicose.

3.2 Terapias Antifúngicas

Nessa perspectiva, de acordo com o compilado de artigos promovidos pela maioria dos autores sobre a temática de terapia antifúngica para mucormicose em pacientes infectados pela COVID-19, observou-se que a anfotericina B é o medicamento de primeira escolha, seja ele para uso único ou combinado com outros fármacos antifúngicos, como a exemplo de posaconazol, isavuconazol, voriconazol, itraconazol e a caspofungina. Conforme Smith e Lee (2022), a anfotericina B (AMB) foi o primeiro medicamento aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento da mucormicose, pelo qual apresenta formulações lipídicas com a finalidade de melhorar o índice terapêutico, estando voltada à diferentes vias de administração, como por exemplo a via tópica, intravenosa e retrobulbar, como foi demonstrado nesse estudo. Tal medicamento possui como o alvo o ergosterol presente na membrana plasmática fúngica, resultando na desestabilização da membrana, pelo qual provoca perda de íons e outras moléculas do interior celular, ocasionando desequilíbrio osmótico, com consequente morte celular (Tashiro *et al.*, 2023).

Enquanto que, os triazólicos posaconazol, isavuconazol, voriconazol e itraconazol agem inibindo a enzima 14- α -demetilase, macromolécula crucial na via de síntese do ergosterol. Por outro lado, a equinocandina denominada caspofungina inibe a síntese de β -1,3-D-glucano, um componente estrutural essencial da parede celular fúngica. Salienta-se que, tanto o posaconazol quanto o isavuconazol exibem maior atividade contra Mucorales em comparação com o voriconazol e itraconazol, que exibem atividade mínima ou nenhuma contra Mucolares, assim como a caspofungina. Por isso que, tais medicamentos não são recomendados como monoterapia para a mucormicose, mas que deve ser utilizada em combinação com outros fármacos antifúngicos (Schwarz; Cornely & Dannaoui, 2019; Smith & Lee, 2022).

Nesse contexto, diversas dosagens dos antimicóticos foram consideradas conforme cada necessidade do paciente, bem como via administração. Normalmente, conforme Kulkarni *et al.* (2022) a formulação lipossomal da anfotericina B, recomenda-se uma dose de 5-10 mg/kg/dia, tendo em vista da melhor tolerabilidade. Todavia, em formulações tópicas essa dosagem varia em torno de 0,5 mg/mL (Yadav *et al.*, 2022). Vale desatacar que, apesar desses medicamentos antifúngicos já citados possui uma série de efeitos adversos, sendo exemplificado, principalmente, pela nefrotoxicidade e pela hepatotoxicidade, como é o caso da anfotericina B. Nesse estudo destacou-se a utilização adjuvantes que podem ser úteis tanto no tratamento da mucormicose quanto na mitigação desses efeitos, pois como no estudo de Mrig *et al.* (2022) e de Shaikh *et al.* (2023), por meio da solução saturada de iodeto de potássio (SSKI) e de pevidona-iodo, estes auxiliaram na redução da dose da anfotericina B, para propor uma redução de toxicidade, como também na estabilização da mucormicose em pacientes associados à COVID-19.

A respeito da combinação entre dois medicamentos ou mais, como a anfotericina B, isavuconazol, posaconazol, voriconazol, itraconazol e caspofungina, tais fármacos permitiram uma maior redução da mortalidade, de efeitos adversos e um aumento no sucesso no tratamento em pacientes que receberam a terapia combinada (Pakdel *et al.*, 2021; Chakravarty *et al.*, 2022; Chakravarty *et al.*, 2022; Dravid *et al.*, 2022; Meher *et al.*, 2022; Pulle *et al.*, 2022; Soman *et al.*, 2022; Gahngi *et al.*, 2023; Manesh *et al.* 2023; Dandu *et al.*, 2024).

Além disso, outras abordagens são necessárias para o sucesso de tratamento de pacientes com a mucormicose associada a COVID-19, haja vista que tal micose consiste em uma infecção oportunista que afeta os pulmões, tecidos, intestino, e principalmente as áreas rinocerebrais e o sistema nervoso central (SNC) (Santosh; Muddana & Bakki, 2021). Através da análise de estudos, notou-se que os pacientes ao se infectarem pelo vírus Sars-CoV-2 adquiriram a mucormicose, seja durante a infecção viral ou até mesmo depois, pelo qual, grande parte destes indivíduos estiveram associados à mucormicose rinocerebral e poucos permaneceram relacionados com a forma clínica pulmonar, mas uma quantidade relevante de pacientes obtiveram o comprometimento de tecidos, do qual necessitou-se procedimentos cirúrgicos, sendo exemplificado pela realização de desbridamento sinusal e enxertia orbital, bem como necessitou-se do monitoramento glicêmico e uso criterioso de esteroides (Dave et al., 2021; Nair et al., 2021; Pakdel et al., 2021; Patel et al., 2021; Ravani et al., 2021; Selarka et al., 2021; Sharma et al., 2021; Vare et al., 2021; Chakravarty et al., 2022; Chakravarty et al., 2022; Meher et al., 2022; Yadav et al., 2023; Gandhi et al., 2023).

Ainda assim, outras alternativas terapêuticas, como a intervenção Ayurveda foi destacada nessa revisão, uma vez que tal tratamento alopático convencional reduziu em 89,96% da necessidade de realização de cirurgias e utilização de antifúngicos, pelo qual a segurança da terapia foi determinada pela função hepática e perfil renal dos pacientes, conforme a melhora dos pacientes (Madikonda; Perugu & Ramadevi, 2022).

3.3 Perspectivas e Desafios do Tratamento Antifúngico coinfectados com COVID-19 e mucormicose

Notavelmente, a explicação em relação a hiperglicemia não controlada e uso utilização de glicocorticoides serem considerados fatores de risco para pacientes com COVID-19 adquirir mucormicose é porque tais fatores são considerados fatores de risco para o paciente, pois geralmente provocam danos epiteliais, especialmente na membrana basal, permitindo que os fungos Mucorales se liguem, primariamente na mucosa nasal, migrando pelos seios paranasais, se espalhando intracranianamente até atingir as estruturas próximas, como os orbitais (Alshahawey et al., 2022). Por isso, que na maioria dos casos, os pacientes adquirem a forma clínica de mucormicose rinocerebral, devido a inalação ser a primeira porta de entrada para a infecção fúngica de Mucorales (Sharma & Goel, 2022). Ademais, pacientes com COVID-19, diabetes e que fazem uso de glicocorticoides, aumentam os níveis de glicose que compromete a função de neutrófilos, desencadeamento na resposta inflamatória exacerbada devido à presença do SARS-CoV-2; além de favorecer o desequilíbrio ácido-base, torna-se assim, um meio propício para o crescimento de coinfeções fúngicas, particularmente aqueles que são agentes etiológicos da mucormicose (He et al., 2023).

Vale ressaltar que, fatores como níveis de ferro e zinco são minerais que devem ser monitorados em indivíduos com COVID-19, uma vez que se relacionam com a obtenção de infecção fúngica, especialmente por Mucorales, pois como demonstrado nesse estudo, Chakravarty et al. (2022), além da utilização da combinação entre anfotericina B e posaconazol para o tratamento antifúngico, necessita de outras abordagens clínicas para adquirir o sucesso da terapia, uma vez que os fungos causadores da mucormicose necessitam de ferro para seu crescimento e virulência, enquanto que o zinco atua no organismo como antioxidante, protegendo as células contra danos oxidativos, sendo se suma importância para a resposta do sistema imunológico.

A respeito do tabagismo e pacientes com histórico de admissão em unidade de terapias intensivas (UTI) o risco de mortalidade é elevado, por isso, necessária de uma identificação precoce e intervenções direcionadas para pacientes de alto risco com o intuito de melhorar os resultados clínicos (Eshraghi et al., 2024).

À vista disso, com o tratamento de antifúngicos utilizados nos diferentes estudos quando aplicada na combinação de fármacos, juntamente com abordagens de manejo clínicos, como controle da glicemia e utilização criteriosa de esteroides, bem como a intervenções cirúrgicas tais fatores promoveram resultados clínicos positivos, como a exemplo da estabilização da

doença e recuperação promissora da mucormicose em pacientes associados à COVID-19, corroborando, desse modo, com a redução da mortalidade, que por sua vez na maioria dos estudos a mortalidade foi menor que 30%. Além disso, não somente os medicamentos antifúngicos de uso sistêmicos foram necessários para o combate da doença fúngica, mas também medicamentos tópicos de anfotericina B, como a exemplo da sua formação em gel, pelo qual reduziu de forma significativa a necessidade de cirurgias em pacientes com mucormicose associada a COVID-19 (Dave et al., 2021; Nair et al., 2021; Ravano et al., 2021; Mrig et al., 2022; Yadav et al., 2022; Dravid et al., 2022; Soman et al., 2022; Vijayasekhar et al., 2022; Yadav et al., 2023; Gandhi et al., 2023; Shaikh et al., 2023)

No entanto, quando o fungo da ordem Mucorales atinge a região intracraniana a taxa de mortalidade é considerada alta e rápida, podendo corresponder a 65% e ocorrendo em até 20 dias após a chegada do paciente no hospital (Chandra et al., 2021), por isso que, conforme a Organização Mundial da Saúde relata que o reconhecimento precoce, o diagnóstico e a administração imediata da terapia antifúngica são de suma importância para a melhora do paciente, bem como o desbridamento cirúrgico conforme o necessário. Além disso, a confirmação da espécie de mucormicose através da cultura fúngica e teste de sustentabilidade pode ajudar no tratamento mais eficaz para tal enfermidade, no entanto, não se deve esperar pelos resultados devido a doença ser considerada grave. Outrossim, exames de imagem como tomografia no local de infecção suspeita devem ser utilizado como suporte.

4. Conclusão

Quanto as perspectivas e desafios analisados, percebe-se uma maior necessidade de diagnóstico precoce, pois pacientes que apresenta envolvimento do sistema nervoso central aumenta o risco de mortalidade de forma significativa; manejo clínico intensivo; produção de protocolos específicos para casos de mucormicose relacionados à COVID-19 para melhorar os desfechos clínicos; da mesma forma em que, carece de monitoramento em relação a pacientes com múltiplos fatores de risco. Outrossim, encontra-se uma demanda de readmissão por conta do tratamento antifúngico prolongado, haja vista que permite uma maior probabilidade de efeitos adversos, do mesmo do em que basicamente em todos os artigos selecionados, carece de estudos adicionais para confirmar a eficácia em diferentes populações de infecção fúngica por Mucorales em pacientes com COVID-19.

Referências

- Abraham, A. M.; Mathew, G.; Thomas, S.; Nair, R.; & Kurian, B. (2024). Observational study on the clinical profile and treatment outcome on long-term follow-up of COVID-19 associated mucormycosis. *Journal of Medical Mycology*, p. 101491.
- Alshahawy, M.; El-Housseiny, G. S.; Elsayed, N. S.; Alshahrani, M. Y.; EL-Wakeel, L. M.; & Aboshanab, K. M. (2022). New insights on mucormycosis and its association with the COVID-19 pandemic. *Future Science OA*, 8(2), FSO772.
- Bayram, N.; Celikbaş, A. K.; Kaşka, B.; Gül, D.; Bozkurt, Y.; Düzenli, N.; & Erdöl, H. (2021). Susceptibility of severe COVID-19 patients to rhino-orbital mucormycosis fungal infection in different clinical manifestations. *Japanese Journal of Ophthalmology*, 65(4), 515-525.
- Chakravarty, J.; Kumar, A.; Singh, A.; Singh, R.; Yadav, R.; & Srivastava, V. (2022). COVID-19-associated mucormycosis: a clinico-epidemiological study. *Journal of Diabetes and its Complications*, 36(9), 108284.
- Chakravarty, J.; Singh, S.; Raut, A.; Sharma, A.; Prasad, S.; Verma, N.; & Pandey, A. (2022). COVID-19-associated Mucormycosis: A clinico-epidemiological study. *Journal of Diabetes and its Complications*, 36(9), 108284.
- Chandra, S.; Sharma, S.; Vats, R.; & Pandey, S. (2021). Isolated cerebral mucormycosis masquerading as a tumor in an immunocompetent patient. *Autopsy and Case Reports*, 11, e2020233.
- Chao, C. ; Lai, C.; & Yu, W. (2022). COVID-19 associated mucormycosis—An emerging threat. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 55(2), 183-190.
- Chatterjee, S.; Mondal, S.; Pal, R.; Sinha, P.; Ghosh, S.; & Roy, D. (2022). Pharmacovigilance study of amphotericin B for mucormycosis in post-COVID and non-COVID patients at a tertiary care hospital in Eastern India. *Indian Journal of Pharmacology*, 54(6), 417-422.

- Dandu, H.; Sharma, V.; Singh, R.; Gupta, A.; Khandelwal, P.; Mehrotra, R.; & Kumar, A. (2024). Utility of Itraconazole in Combination with Liposomal Amphotericin B in *Rhizopus oryzae* Associated Mucormycosis—An Exploratory Study. *Mycopathologia*, 189(4), 54.
- Dave, T. V.; Nair, A. G.; Homi, R.; Desai, S.; Gandhi, R. A.; Shukla, D.; Kalra, M. K.; & Mukherjee, B. (2021). Clinical presentations, management and outcomes of rhino-orbital-cerebral mucormycosis (ROCM) following COVID-19: a multi-centric study. *Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery*, 37(5), 488–495.
- Dravid, A.; Saoji, R.; Bhalerao, M.; Gaikwad, P.; Doshi, R.; & Jog, S. (2022). Epidemiology, clinical presentation and management of COVID-19 associated mucormycosis: A single centre experience from Pune, Western India. *Mycoses*, 65(5), 526-540.
- Eshraghi, B.; Rahimi, M.; Amini, A.; Shirazi, M. T.; Nasiri, M.; Karimi, Z.; & Sadeghi, A. (2024). Risk Factors of COVID-19 associated mucormycosis in Iranian patients: a multicenter study. *BMC Infectious Diseases*, 24(1), 852.
- Gandhi, A.; Kumar, A.; Gupta, N.; Sharma, P.; Yadav, H.; & Sharma, R. (2023). Battling the emerging epidemic of rhino-orbital-cerebral mucormycosis (ROCM) in COVID-19 pandemic: an interventional study. *International Ophthalmology*, 43(5), 1571–1580.
- Ghelfenstein-Ferreira, T.; Serris, A.; Salmona, M.; Lantermier, F.; & Alanio, A. (2024). Revealing the hidden interplay: The unexplored relationship between fungi and viruses beyond HIV, SARS-CoV-2, and influenza. *Medical Mycology*, 62(4), myae021.
- He, Q.; Liu, X.; Zhao, S.; Zhang, J.; Chen, S.; Li, M.; & Zhou, Yu. (2023). Efficacy and safety of glucocorticoids use in patients with COVID-19: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Infectious Diseases*, 23(1), 896.
- Hussain, M. K.; Khan, M. S.; Ahmad, I.; Shariq, A.; Singh, M.; Naeem, A.; & Khan, R. A. (2023). Mucormycosis: A hidden mystery of fungal infection, possible diagnosis, treatment and development of new therapeutic agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 246, 115010.
- Jain, V.; Sharma, A.; Kapoor, S.; Gupta, P.; Kumar, A.; & Agrawal, R. (2023). Hit or Miss: The dilemma of specimen selection for microbiological diagnosis of rhino-orbital-cerebral-COVID-associated mucormycosis (ROCM-CAM). *Infectious Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Infectious Disorders)*, 23(1), 62-69.
- Keshri, A.; Kumar, A.; Kumar, S.; Pandey, R.; & Singh, P. (2023). Is mucormycosis the end? A comprehensive management of orbit in COVID-associated rhino-orbital-cerebral mucormycosis: preserving the salvageable. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 280(2), 819-827.
- Khare, P.; Chaurasia, Y.; & Bhatnagar, S. (2022). Exploring the globe salvaging treatment options in patients of COVID-19-associated mucormycosis with orbital involvement. *Indian Journal of Ophthalmology*, 70(10), 3638-3642.
- Kulkarni, R.; Misra, U. K.; Meshram, C.; Kochar, D.; Modi, M.; Vishnu, Venugopalan, Y.; Garg, R. K.; & Surya, N. (2022). Epidemic of mucormycosis in COVID-19 pandemic: a position paper. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 25(1), 7–10.
- Lockhart, Shawn R.; & Guarner, J. Emerging and reemerging fungal infections. (2019). In: *Seminars in diagnostic pathology*. WB Saunders. p. 177-181.
- Madikonda, P. K.; Perugu, S. B.; & Ramadevi, C. H. (2022) Effect of Ayurvedic Intervention as an adjunct therapy in Post COVID-19 Mucormycosis (PCM): a non-randomized parallel group study. *Journal of Ayurveda and Integrative Medicine*, 13(4), 100672.
- Madikonda, P. K.; Perugu, S. B.; & Ramadevi, C. H. (2022). Effect of Ayurvedic Intervention as an adjunct therapy in Post COVID-19 Mucormycosis (PCM): a non-randomized parallel group study. *Journal of Ayurveda and Integrative Medicine*, 13(4), 100672.
- Manesh, A.; John, A. O.; Mathew, S. K.; Jayaseelan, V. P.; Thomas, P. P.; Karthik, R.; & Abraham, O. C. (2023). Short intravenous amphotericin B followed by oral posaconazole using a simple, stratified treatment approach for diabetes or COVID-19-associated rhino-orbito-cerebral mucormycosis: a prospective cohort study. *Clinical Microbiology and Infection*, 29(10), 1298-1305.
- Meher, R.; Kaushalya, B.; Khatri, I.; Khurana, N.; Panda, S.; Tripathy, A.; & Sahoo, N. (2022). COVID associated mucormycosis: a preliminary study from a dedicated COVID Hospital in Delhi. *American Journal of Otolaryngology*, 43(1), 103220.
- Merchán-Hamann, E.; & Taulil, P. L. (2021). Proposta de classificação dos diferentes tipos de estudos epidemiológicos descritivos. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 30, e2018126.
- Mitra, S.; Janweja, M.; & Sengupta, A. (2021). Post-COVID-19 rhino-orbito-cerebral mucormycosis: a new addition to challenges in pandemic control. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, p. 1-6.
- Mrig, S.; Ahuja, R.; Prasad, K. T. V.; Shukla, S.; Gupta, M.; Verma, A. K.; & Singh, D. (2022). Adjunctive use of saturated solution of potassium iodide (SSKI) with liposomal amphotericin B (L-AMB) in mucormycosis achieves favorable response, shortened dose and duration of amphotericin: A retrospective study from a COVID-19 tertiary care center. *American Journal of Otolaryngology*, 43(3), 103465.
- Nagarkar, N. M.; Gupta, V.; Sharma, P.; Choubey, V.; Sharma, D.; & Jain, P. (2023). Mortality and its determinants after an outbreak of post COVID-19 associated rhino-orbito-cerebral mucormycosis in Central India. *International Ophthalmology*, 43(7), 2363-2370.
- Nair, A. G.; Gupta, R.; Kumar, A.; Goel, M.; Goel, N.; & Rajan, J. (2021). Rhino-orbital mucormycosis following COVID-19 in previously non-diabetic, immunocompetent patients. *Orbit*, 40(6), 499-504.
- Organização Mundial da Saúde. (s.d.). *Mucormycose*. [https://www.who.int/india/home/emergencies/coronavirus-disease-\(covid-19\)/mucormycosis](https://www.who.int/india/home/emergencies/coronavirus-disease-(covid-19)/mucormycosis).
- Pakdel, F.; Maleki, M.; Ahmadi, M.; Mokhtari, E.; Khoshdel, A. R.; Abbasi, H.; Jamali, S. H.; & Hashemi, S. J. (2021). Mucormycosis in patients with COVID-19: a cross-sectional descriptive multicentre study from Iran. *Mycoses*, 64(10), 1238-1252.

- Patel, A.; Kothari, A.; Aggarwal, R.; Singh, A. K.; Das, S.; Saha, R.; Mukherjee, P.; & Mehra, S. (2021). Multicenter epidemiologic study of coronavirus disease-associated mucormycosis, India. *Emerging Infectious Diseases*, 27(9), 2349.
- Pereira, A. S., Shitsuka, D. M., Parreira, F. J., & Shitsuka, R. (2018). *Metodologia da pesquisa científica*. free e-book]. Editora UAB/NTE/UFSM, Brasil.
- Prakash, Hariprasath; Chakrabarti, & Arunaloake. (2019). Global epidemiology of mucormycosis. *Journal of Fungi*, 5(1), 26.
- Pulle, M. V.; Reddy, V.; Jain, R.; Kumar, A.; Singh, P.; Sharma, S.; & Gupta, K. (2023). COVID associated pulmonary mucormycosis: Outcomes of surgical therapy. *Asian Cardiovascular and Thoracic Annals*, 31(2), 133-141.
- Raj, A.; Sharma, R.; Gupta, P.; Singh, N.; Chaudhary, V.; & Yadav, R. (2024). Survival benefit of exenteration in COVID-19-associated rhino-orbital mucormycosis. *Indian Journal of Ophthalmology*, 72(2), 190-194.
- Rajendra Santosh, Ab; Muddana, K.; & Bakki, Sr. (2021). Fungal infections of oral cavity: diagnosis, management, and association with COVID-19. *SN Comprehensive Clinical Medicine*, 3(6), 1373–1384.
- Ramaswami, A.; Srivastava, S.; Shankar, S.; Sarin, Y. K.; Gupta, S.; Pandey, P.; & Singh, V. (2021). COVID-19-associated mucormycosis presenting to the Emergency Department—an observational study of 70 patients. *QJM: An International Journal of Medicine*, 114(7), 464-470.
- Ravani, S. A.; Agarwal, D.; Gupta, M.; Gupta, S.; Rakheja, V.; Kadwani, H.; & Goyal, S. (2021). Rise of the phoenix: Mucormycosis in COVID-19 times. *Indian Journal of Ophthalmology*, 69(6), 1563-1568.
- Sahu, M.; Maji, A.; Panda, S.; Das, S.; Roy, S.; Mahakur, B.; & Parida, P. K. (2023). COVID-19 associated multisystemic mucormycosis from India: a multicentric retrospective study on clinical profile, predisposing factors, cumulative mortality and factors affecting outcome. *Infection*, 51(2), 407-416.
- Schwarz, P.; Cornely, O. A. & Dannaoui, E. (2019). Antifungal combinations in Mucorales: a microbiological perspective. *Mycoses*, 62(9), 746–760.
- Selarka, L.; Chauhan, Z.; Shah, M.; Trivedi, M.; Patel, S.; Sheth, R. & Shah, M. (2021). Mucormycosis and COVID-19: an epidemic within a pandemic in India. *Mycoses*, 64(10), 1253-1260.
- Shaikh, Z.; Khan, S.; Patil, M.; Desai, R. & Joshi, A. (2023). To evaluate the efficacy of topical anti-fungal therapy in postoperative cases of COVID Associated Mucormycosis (CAM): A single-blinded randomized control trial. *American Journal of Otolaryngology*, 44(2), 103702.
- Shakrawal, J.; Agarwal, A.; Sharma, S.; Khandelwal, A.; Singh, V. & Verma, S. (2023). Outcomes of transcutaneous retrobulbar Amphotericin B (TRAMB) as an adjuvant therapy for rhino-orbital-cerebral mucormycosis (ROCM) following COVID-19. *International Ophthalmology*, 43(6), 1919-1926.
- Sharma, A. & Goel, A. (2022). Mucormycosis: risk factors, diagnosis, treatments, and challenges during COVID-19 pandemic. *Folia Microbiologica*, 67(3), 363–387.
- Sharma, S.; Grover, M.; Bhargava, S.; Samdhani, S. & Kotwal, A. (2021). Post coronavirus disease mucormycosis: a deadly addition to the pandemic spectrum. *The Journal of Laryngology & Otolaryngology*, 135(5), 442-447.
- Shen, M.; Li, J.; Zhang, Y.; Wang, X.; Zhou, Y. & Chen, H. (2023). The outcome and the risk factors of mucormycosis among patients with hematological diseases: A systematic and meta-analysis. *Frontiers in Medicine*, 10, 1268840.
- Smith, C. & Lee, S. C. (2022). Current treatments against mucormycosis and future directions. *PLoS Pathogens*, 18(10), e1010858.
- Snyder, Hannah (2019). Literature review as a research methodology: An overview and guidelines. *Journal of business research*, 104, 333-339.
- Soman, R.; Chakraborty, S. & Joe, G. (2022). Posaconazole or isavuconazole as sole or predominant antifungal therapy for COVID-19-associated mucormycosis: A retrospective observational case series. *International Journal of Infectious Diseases*, 120, 177-178.
- Soni, K.; Agarwal, A.; Singh, P.; Verma, A.; Pandey, R. & Shukla, R. (2022). Surgical & medical management of ROCM (Rhino-orbito-cerebral mucormycosis) epidemic in COVID-19 era and its outcomes – A tertiary care center experience. *Journal of Medical Mycology*, 32(2), 101238.
- Tashiro, M.; Hayakawa, J.; Wakatsuki, H.; Kasai, D.; Tanaka, Reiko; Takashima, A.; Kohno, S. & Matsumoto, T. (2023). Prognostic association of liposomal amphotericin B doses above 5 mg/kg/d in mucormycosis: a nationwide epidemiologic and treatment analysis in Japan. In: *Open Forum Infectious Diseases*. US: Oxford University Press. p. ofad480.
- Vare, A. A.; Mundhe, S. A.; Ghanvate, S. A.; Jadhav, S. P. & Shetty, V. P. (2021). Incidence, cumulative mortality and factors affecting the outcome of COVID-19-associated mucormycosis from Western India. *Indian Journal of Ophthalmology*, 69(12), 3678-3683.
- Vijayasekhar, M. V.; Sharma, P.; Reddy, K. S.; Kumar, P. & Kumar, N. (2022). Post-covid cerebral mucormycosis, varied presentations and surgical strategies of a newer epidemic: an institutional experience. *Neurology India*, 70(3), 1052-1056.
- Whittemore, R. & Knaf, K. (2005). The integrative review: updated methodology. *Journal of advanced nursing*, 52(5), 546-553.
- Yadav, D. S.; Jain, A.; Sharma, P.; Agarwal, A.; Singh, R.; Meena, M. & Bhati, P. (2023). Coronavirus Disease-19-associated Mucormycosis: A Single-center Observational Study of 69 Patients. *The Journal of the Association of Physicians of India*, 72(10), 24-31, 2023.
- Yadav, H.; Aggarwal, S.; Kaushik, G.; Sharma, R.; Singh, A.; Garg, D. & Mahajan, M. (2022). Analysis of COVID-19-associated rhino-orbital-cerebral mucormycosis patients in a tertiary care center in Northern India. *Indian Journal of Ophthalmology*, 70(6), 2163–2168.
- Yadav, R.; Singh, A.; Mittal, S.; Khanna, R. C.; Singh, S.; Anupurath, S. & Singh, N. (2022). Corneal manifestations and treatment among patients with COVID-19-associated rhino-orbito-cerebral mucormycosis. *Indian Journal of Ophthalmology*, 71(1), 101-108.