

**INSTITUTO METROPOLITANO DE ENSINO SUPERIOR  
UNIÃO EDUCACIONAL DO VALE DO AÇO**

**Ana Carolina Costa Tôrres  
Carolina Laís Ladeira Estefani  
Daniela Maia Anacleto  
Lucas Pinto Almeida Barbosa  
Marco Túlio Guimarães Leão**

**OSTEOMIELITE CRÔNICA POR *FUSARIUM* spp.  
RESISTENTE AO TRATAMENTO COM VORICONAZOL EM  
PACIENTE IMUNOCOMPETENTE: relato de caso e revisão  
de literatura**

**IPATINGA  
2015**

**Ana Carolina Costa Tôrres**  
**Carolina Laís Ladeira Estefani**  
**Daniela Maia Anacleto**  
**Lucas Pinto Almeida Barbosa**  
**Marco Túlio Guimarães Leão**

**OSTEOMIELITE CRÔNICA POR *FUSARIUM* spp.  
RESISTENTE AO TRATAMENTO COM VORICONAZOL EM  
PACIENTE IMUNOCOMPETENTE: relato de caso e revisão  
de literatura**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Instituto Metropolitano de Ensino Superior – IMES/Univaço, como requisito parcial à graduação no curso de medicina.

Orientador: Marco Túlio Guimarães Leão

**IPATINGA**  
**2015**

**OSTEOMIELETTE CRÔNICA POR *FUSARIUM* spp. RESISTENTE AO  
TRATAMENTO COM VORICONAZOL EM PACIENTE IMUNOCOMPETENTE:  
relato de caso e revisão de literatura**

**Ana Carolina Costa Tôrres<sup>1</sup>, Carolina Laís Ladeira Estefani<sup>1</sup>, Daniela Maia  
Anacleto<sup>1</sup>, Lucas Pinto Almeida Barbosa<sup>1</sup>, Marco Túlio Guimarães Leão<sup>2</sup>**

1. Acadêmicos do curso de Medicina do Instituto Metropolitano de Ensino Superior/IMES – Univaço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil.
2. Médico vinculado ao Instituto Metropolitano de Ensino Superior/IMES – Univaço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil.

#### **RESUMO**

**Introdução:** A osteomielite crônica fúngica é causada principalmente por fungos oportunistas, tais como os do gênero *Penicillium*, *Aspergillus*, *Cladosporium*, *Candida* e *Fusarium*, que se encontram dispersos no meio ambiente. O *Fusarium* spp. é um patógeno emergente que raramente acomete indivíduos imunocompetentes e a infecção disseminada ocorre com maior frequência nos hospedeiros imunocomprometidos, particularmente naqueles com doença maligna. Devido às condições de imunidade do indivíduo e à relativa resistência do fungo aos antifúngicos utilizados de rotina, as opções terapêuticas são limitadas. Este artigo tem como objetivo relatar um caso de osteomielite crônica no hálux esquerdo, por *Fusarium* spp. não responsiva ao tratamento por Voriconazol em paciente imunocompetente. **Métodos:** Os dados foram obtidos através de um formulário destinado a paciente e as informações contidas no prontuário médico e os exames cedidos por ela foram analisados. Além da aquisição dos dados, realizou-se também uma revisão da literatura. Foram utilizadas para pesquisa as seguintes bases de dados computadorizados: PUBMED/MEDLINE, SciELO, UpToDate e Medscape, publicados no período de 2010 à 2015. Posteriormente, os dados foram confrontados com aqueles presentes na literatura atual. **Conclusão:** O tratamento da osteomielite crônica por *Fusarium* spp. em paciente imunocompetente ainda é um desafio. Além disso, o conhecimento em relação à fisiopatologia da infecção por *Fusarium* spp. ainda é escasso, o que dificulta o estabelecimento de opções terapêuticas.

Palavras-chave: Osteomielite crônica fúngica. Fusariose. Imunocompetência. *Fusarium* spp.. Voriconazol.

## INTRODUÇÃO

A osteomielite crônica é considerada um processo inflamatório ósseo, que se dá pela persistência prolongada dos microrganismos no osso cortical e na cavidade medular. Geralmente, a osteomielite crônica está associada à infecção bacteriana, principalmente pelo *Staphylococcus aureus*. Entretanto, esta infecção pode ser promovida por outros patógenos como, por exemplo, fungos e vírus (LIMA et al., 2013; WALTER et al., 2012; HATZENBUEHLER et al., 2011).

A osteomielite crônica fúngica é causada principalmente por fungos oportunistas, tais como os do gênero *Penicillium*, *Aspergillus*, *Cladosporium*, *Candida* e *Fusarium*, que se encontram dispersos no meio ambiente (VENCESLAU et al., 2012). O *Fusarium* spp. é um patógeno emergente que raramente acomete indivíduos imunocompetentes e a infecção disseminada ocorre com maior frequência nos hospedeiros imunocomprometidos, particularmente naqueles com doença maligna (MARINHO et al., 2013; MUHAMMED et al., 2013; LORTHOLARY et al., 2010). O principal fator preditor de mortalidade é a condição imunológica do paciente e em indivíduos imunocomprometidos a mortalidade é de aproximadamente 50 a 80% (EDUPUGANTI et al., 2011).

Em indivíduos imunocompetentes, a infecção por *Fusarium* ocorre por inoculação direta na pele e tecidos moles, por ingestão ou inalação dos conídios, levando à onicomioses, ceratites, endoftalmite e micetoma. Já em indivíduos imunocomprometidos, a aquisição do fungo ocorre por inoculação direta ou por via sinopulmonar. Contudo, em alguns casos a origem da infecção não é detectada (GARCIA et al., 2015; EDUPUGANTI et al., 2011).

O diagnóstico precoce da infecção fúngica é a chave para o sucesso do tratamento. As espécies de *Fusarium* são facilmente cultivadas e a identificação de macroconídios multicelulares em forma de foice, define o diagnóstico. A presença de hifas septadas na cultura de material retirado através de debridamento cirúrgico e biópsia indicam osteomielite fúngica. As infecções por *Fusarium* podem mimetizar aspergilose e no tecido, as hifas e os filamentos septados se assemelham ao *Aspergillus*. Aproximadamente 40 a 60% das hemoculturas são positivas para

*Fusarium*, quando se trata de infecções disseminadas, e por isso o método que utiliza reação em cadeia da polimerase (PCR) tem sido desenvolvido para uma detecção mais específica do fungo, tanto no tecido quanto no sangue (LEROUX; ULLMANN, 2013; EDUPUGANTI et al., 2011).

Devido às condições de imunidade do indivíduo e à relativa resistência do fungo aos antifúngicos utilizados de rotina, as opções terapêuticas são limitadas (SPADER et al., 2013). As drogas sistêmicas mais eficientes e consideradas primeira linha no tratamento da fusariose são a Anfotericina B e sua formulação lipossomal, porém apresentam inúmeras falhas terapêuticas. Os agentes antifúngicos triazólicos, que se tornaram disponíveis recentemente podem ter boa atividade contra espécies de *Fusarium*, estes incluem Itraconazol, Voriconazol e Posaconazol (CARNEIRO et al., 2011). A combinação de tratamentos, utilizando o Voriconazol e a Anfoterecina B lipossomal, associados à debridamentos cirúrgicos, deve ser oferecida ao paciente portador de fusariose como primeira escolha de tratamento, até que se possa avaliar a susceptibilidade do fungo (KOEHLER, P.; TACKE, D.; CORNELLY, A., 2014).

O presente relato de caso tem como objetivo descrever um quadro de osteomielite crônica fúngica por *Fusarium* spp. em paciente imunocompetente resistente ao tratamento com Voriconazol, o triazólico mais recentemente empregado, bem como realizar uma revisão criteriosa da literatura atual.

## **MÉTODOS**

Tratou-se de um estudo de caráter exploratório do tipo descritivo, realizado no período entre outubro de 2014 e maio de 2015, mediante à aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Centro Universitário do Leste de Minas Gerais, por meio do protocolo 81.375.14 e CAAE 36865414.8.0000.5095. cujo sujeito em estudo refere-se a um paciente do gênero feminino, 38 anos, com osteomielite crônica por *Fusarium* spp. em hálux esquerdo. O médico e orientador da pesquisa indicou o caso de uma paciente que o procurou em seu consultório,

onde obteve o diagnóstico de osteomielite crônica e realizou o seguimento terapêutico.

Após aprovação ética, a paciente, por meio do TCLE, autorizou a realização do estudo e forneceu informações para o desenvolvimento do projeto, como preenchimento de um formulário que continham dados para caracterização do quadro clínico e também foram fornecidas as informações do prontuário médico de posse da paciente (anamnese, relatórios médicos, exames de imagem e laboratoriais).

Foi realizada uma revisão da literatura, utilizando-se uma de busca em base de dados computadorizados, incluindo PUBMED/MEDLINE, SciELO, UpToDate e Medscape publicados no período de 2010 à 2015. Os dados adquiridos foram interpretados e comparados às informações existentes na literatura, para permitir uma melhor compreensão do caso.

## **RELATO DE CASO**

Paciente do gênero feminino, 38 anos, branca, natural e procedente de Belo Horizonte–MG, procurou atendimento em maio de 2010, devido à lesão granulomatosa em hálux esquerdo. Relata que a lesão surgiu após a realização de seis intervenções para onicocriptose. O quadro clínico iniciou com sinais flogísticos em hálux esquerdo que evoluiu durante um mês, sendo tratada empiricamente com anti-inflamatórios não esteroidais e antibiótico, sem melhora.

Inicialmente, foi solicitado radiografia do pé esquerdo que demonstrou lesão osteolítica, em hálux esquerdo, bem delimitada, com borda esclerótica de aproximadamente 5mm e tomografia computadorizada que confirmou a presença de lesão lítica e identificou uma fístula na falange distal do hálux esquerdo, que são alterações compatíveis com osteomielite crônica.

Para melhor elucidação diagnóstica, foi solicitada uma ressonância nuclear magnética (RNM) do hálux esquerdo que demonstrou lesão lítica, com infiltrado em seu entorno, bem delimitada no terço médio, preservando a cortical óssea da falange proximal (fig. 1), infiltrado na cápsula articular da metatarso-falangiana do

primeiro raio, lesão lítica do terço médio da falange proximal, comprometimento da falange distal e do tofo (fig. 2), edema de partes moles, lesão lítica bem delimitada da região proximal da falange distal, infiltrado no terço distal e proximal da falange proximal (fig. 3), infiltrado cístico, infiltrado em cápsula articular e bainha do tendão (fig. 4).

Após a identificação das lesões nos exames de imagem, a paciente foi tratada cirurgicamente com curetagem da falange distal e proximal. Durante o procedimento, foi coletado material para a realização de cultura e antibiograma, seguido de saucerização para melhor vascularização local. A intervenção foi realizada com sucesso e bom processo de cicatrização e o resultado da cultura identificou crescimento do fungo *Fusarium* spp., entretanto, a mesma não foi capaz de identificar especificamente qual espécie desse gênero que estava causando a doença. Contudo, concluiu-se o diagnóstico de osteomielite fúngica, concomitante a elevação de velocidade de hemossedimentação (VHS) e proteína C reativa (PCR) e leucocitose não significativa. Os autoanticorpos e proteínas do complemento realizados foram evidenciados dentro da normalidade. Vinte e um dias do pós-operatório, mesmo em uso de Itraconazol 100 mg dose única diária, ocorreu recidiva da fístula osteomielítica. Diante disso, houve avaliação do caso pela equipe de infectologia, que orientou o uso de Voriconazol 50mg dose única diária. Com o uso desta medicação a paciente apresentou elevações consideráveis de gama-glutamil transferase (GGT) e triglicérides, além de apresentar episódios de tontura, hipotensão e cefaleia. Mesmo com a realização do tratamento cirúrgico e adequação terapêutica, a paciente evoluiu com piora do quadro clínico apresentando dor em dorsoflexores do primeiro artelho, inúmeras recidivas da fístula osteomielítica e granulomas inflamatórios (fig. 5), os quais foram tratadas com analgésicos, antibioticoterapia e debridamento das lesões, quando necessários. Por esse motivo, após um ano e um mês do início do uso do Voriconazol, o cirurgião ortopédico orientou o debridamento oncológico (amputação em bloco das áreas acometidas com margens de segurança preservando tecido viável), uso de Anfotericina B lipossomal e oxigêniooterapia em câmara hiperbárica, porém a paciente recusou submeter-se ao tratamento indicado e por fim, em fevereiro de 2014, abandonou todo o tratamento que estava sendo realizado.

## DISCUSSÃO

Segundo Walter et al. (2012), o termo osteomielite refere-se à infecção do córtex e da cavidade medular óssea por microrganismos. A infecção aguda se manifesta após duas semanas da inoculação do patógeno e os sintomas da infecção crônica ocorrem após vários meses, apresentando uma variedade de manifestações clínicas.

Lima et al. (2013) sugerem uma classificação em que a osteomielite aguda é caracterizada como episódios iniciais de osteomielite com menos de quatro semanas de evolução, enquanto a osteomielite crônica ocorre com mais de quatro semanas de evolução. A infecção aguda é mais comum em crianças, e quando ocorre em adultos acomete principalmente ossos curtos, como por exemplo, os corpos vertebrais. Se a infecção ocorrer em ossos longos, geralmente evoluirá com acometimento de todo o osso e com cronificação por invasão de medula óssea. A osteomielite crônica se dá pela persistência prolongada dos microrganismos no osso, sendo assim causadora de inúmeras morbidades, entretanto com baixa mortalidade. Alguns fatores próprios do indivíduo interferem no processo de cronificação, como por exemplo, Diabetes Mellitus, desnutrição crônica e a presença de outras comorbidades, assim como características locais, como alterações da pele e do tecido mole, a falta de irrigação e oxigenação do tecido, e a presença de escaras e ulcerações crônicas beneficiam o estabelecimento da infecção crônica.

Segundo alguns pesquisadores, há em pelo menos um terço das infecções crônicas mais de um patógeno envolvido e o *Staphylococcus aureus* é o principal agente isolado. Encontra-se também bactérias Gram-negativas e anaeróbias, que devido aos mecanismos de resistência antimicrobiana que apresentam, geram dificuldades no tratamento (LIMA et al., 2013).

A osteomielite crônica fúngica ocorre por inoculação de microrganismos oportunistas, ou seja, que se aproveitam da debilidade imunológica do paciente. Os principais gêneros relacionados são: *Penicillium*, *Aspergillus*, *Cladosporium*, *Candida* e *Fusarium*. O *Fusarium* spp. vem ganhando importância nas últimas décadas pela sua crescente incidência e pelos altos índices de mortalidade. Algumas pesquisas

demonstram que 10% das infecções generalizadas por fungos são adquiridas em ambiente hospitalar e dentre os fatores de risco para a aquisição da infecção fúngica estão o uso de cateteres e sondas, procedimentos médicos em geral e tratamentos invasivos, como cirurgias e hemodiálise (VENCESLAU et al., 2012). Apesar de relatos sobre o aumento da incidência das infecções por *Fusarium* spp. a osteomielite por este fungo raramente tem sido descrita na literatura (EDUPUGANTI et al., 2011).

O *Fusarium* é um fungo filamentosos, saprófita do solo, de distribuição global e que possui importante relevância como fitopatógeno. A morfologia dos fungos deste gênero é o principal meio de classificação do mesmo, mas, para pesquisa detalhada podem ser realizados procedimentos para identificação de DNA-base a fim de determinar sua espécie. Tem como característica a produção de três diferentes tipos de esporos, tais como macroconídios (conídios septados em forma de foice com extremidades afiladas), microconídios e clamidoconídios (VAN DIENINGEN et al., 2014; EDUPUGANTI et al., 2011).

As espécies de *Fusarium* são capazes de produzir inúmeras micotoxinas, dentre elas, as mais importantes são os tricotecenos, as fumonisinas, a zearalenona, a moniliformina e o ácido fusárico. Os tricotecenos são capazes de suprimir a imunidade celular e humoral, além disso, causam desintegração tecidual. Apresentam capacidade de aderência aos materiais de próteses, além de sintetizarem proteases e colagenases (ANTONISSEN et al., 2014; TOLOSA et al., 2013).

Os membros desse gênero causam uma variedade de infecções em humanos, incluindo infecções superficiais, localmente invasivas e disseminadas. A infecção disseminada ocorre principalmente em pacientes que possuem neutropenia severa e persistente. Além disso, o *Fusarium* está relacionado com alta mortalidade nesses indivíduos, já em pacientes que não possuem debilidade do estado imunológico, as ceratites e as micoses são as infecções mais comuns (SCHEEL et al., 2013; CARNEIRO et al., 2011).

As espécies mais envolvidas em doenças em humanos são: *Fusarium solani*, *F. oxysporum*, *F. verticilloides* e *F. moniliforme*. O *Fusarium solani* é responsável por dois terços de todas as fusarioses (MARGOTTO, 2012; EDUPUGANTI et al., 2011).

Infecções invasivas por doenças fúngicas geralmente são originadas de inalação ou inoculação do patógeno em fissuras de pele, onicomicoses e contaminação de cateteres. Para o diagnóstico é preconizado correlação de exames de imagem e identificação do fungo por cultura, sendo demais propedêuticas, como *real-time* PCR, utilizadas em caso dúvida diagnóstica e/ou identificação de espécie (BEIRÃO et al., 2012; CARNEIRO et al., 2011).

O tratamento das infecções causadas por *Fusarium* spp. é um desafio, pois todas as espécies deste fungo apresentam, *in vitro* e *in vivo*, resistência variável a todos os agentes antifúngicos disponibilizados atualmente, fato comprovado por diversos testes de susceptibilidade antifúngica (SPADER et al., 2013, LORTHOLARY et al., 2010). Outro fator que dificulta a determinação de um tratamento eficaz é a ausência de estudos específicos que protocolam a decisão terapêutica inicial, aumento da dose da droga utilizada, associação terapêutica, tempo de tratamento e profilaxia para este patógeno, causando doença refratária em paciente imunocompetente. Não existem consensos e diretrizes que norteiam o tratamento de infecções fúngicas raras e emergentes como, por exemplo, aquelas causadas pelo *Fusarium* spp.. A realização precoce do diagnóstico associada a uma terapia antifúngica imediata e adequada é fundamental para um melhor prognóstico (CHANDRASEKAR et al., 2011).

As principais classes de antifúngicos disponíveis para o tratamento de infecções fúngicas invasivas são polienos, azóis e equinocandinas. Contudo, os medicamentos comprovadamente eficazes para infecções por *Fusarium* incluem: Anfotericina B lipossomal e os novos triazólicos: Itraconazol, Voriconazol e Posaconazol (CARNEIRO et al., 2011; CHANDRASEKAR et al., 2011).

As equinocandinas compõem uma nova classe de agentes antifúngicos, das quais são representantes a Caspofungina, Micafungina e Anidulafungina. O mecanismo de ação consiste na inibição não-competitiva da síntese de  $\beta$ -1,3-glucano, que é um componente da parede celular dos fungos, resultando num enfraquecimento da parede, colapso da integridade celular e, conseqüentemente, lise. Geralmente, esta classe não apresenta boa resposta terapêutica em paciente com infecções invasivas por *Fusarium*, visto que, este gênero possui pouca quantidade de beta-glucano em sua parede celular, portanto, não são

recomendadas de rotina nestes casos (ULLMANN, 2013; MARGOTTO, 2012; CHANDRASEKAR et al., 2011).

Os polienos foram introduzidos na década de 50, porém, apenas as formulações lipídicas da Anfotericina B e a Nistatina tópica são comercializadas e permanecem em uso clínico. A Anfotericina B age por meio de ligações com os esteróis da membrana celular do fungo, proporcionando uma alteração da permeabilidade da membrana e consequente extravasamento das estruturas intracelulares e morte celular. Os polienos exercem um papel importante no tratamento empírico, ou seja, quando há ausência de elucidação microbiológica do patógeno, devido o seu amplo espectro de atividade fungicida (CHANDRASEKAR et al., 2011).

Os azóis, assim como os polienos, apresentam como principal mecanismo de ação a segmentação da membrana fúngica. Entretanto, os azóis interrompem a via de biossíntese do ergosterol por inibição do citocromo P (CYP) 450, seguido de um acúmulo tóxico de esteróis sob a superfície do fungo, que proporciona o rompimento da célula fúngica e consequente interrupção do crescimento e da replicação. Esta classe pode ser dividida em imidazóis e triazóis. Dentre os triazólicos podemos destacar o Itraconazol, Voriconazol e o Posoconazol (ASHLEY; PERFECT, 2015; CHANDRASEKAR et al., 2011).

O Itraconazol foi o primeiro triazólico introduzido com ação contra fungos filamentosos durante a década de 90. O mecanismo de ação consiste na inibição da enzima citocromo CYP3A4. Esta medicação realiza forte ligação com as proteínas, sendo distribuído de forma extensiva aos tecidos e metabolizada no fígado (BLYTH, C. et al., 2011). A paciente descrita no relato de caso foi inicialmente tratada com Itraconazol, no entanto ocorreu recidiva da fistula osteomielítica. Esta recidiva pode ter ocorrido porque este medicamento é significativamente menos ativo em infecções por *Fusarium* spp., apresentando atividade mínima contra este patógeno se comparado com outras medicações, como a Anfotericina B lipossomal e o Voriconazol (TURNER et al., 2013).

Como o uso do Itraconazol não foi funcional para a paciente descrita no caso, mesmo sendo realizado inúmeros debridamentos adjuvantes à terapia, o

Voriconazol foi prescrito como mudança terapêutica, visando otimizar o tratamento da paciente relatada. Segundo Hussaini et al. (2011) este antifúngico é um triazólico de segunda geração de largo espectro que vem sendo utilizado para o tratamento de resgate em infecções fúngicas por *Fusarium* spp., dentre outras classes de fungos. Apresenta maior biodisponibilidade entre os novos triazólicos, sendo esta superior a 95%. Apesar de sua eficácia ser semelhante à Anfotericina B lipossomal, apresenta um menor risco de toxicidade aguda e de lesão renal, uma vez que sua maior via de eliminação é por metabolização hepática, sendo excretado menos de 2% de sua forma não metabolizada por via renal, de forma que sua administração é indicada empiricamente em casos de doença refratária. (TURNER et al., 2013; CARNEIRO et al., 2011; SANDHERR, M.; MASCHMEYER, G., 2011). Segundo Hamada et al. (2014), tanto as formulações para via oral ou endovenosa são eficazes quando a posologia é corretamente adequada ao peso do paciente. Este antifúngico é metabolizado principalmente pela via citocromo P450 isoenzima CYP2C12 e também pela isoenzima CYP2C19, a qual exibe um significativo polimorfismo genético, o que contribui para sua variabilidade farmacocinética. (HUSSAINI et al., 2011; CHAYAKULKEEREE et al., 2015).

Além disso, o tratamento envolve também a associação com procedimentos cirúrgicos de debridamento do tecido acometido e a restauração imunológica do indivíduo imunocomprometido (CHANDRASEKER, 2011). As infecções fúngicas que cursam com osteomielite são incomuns em pacientes imunocompetentes e o manejo eficaz consiste da combinação entre os tratamentos, sendo às vezes, necessária amputação (WALLS et al., 2013).

Muhammed et al. (2013) identificaram através de estudo retrospectivo que os pacientes com infecção por *Fusarium* spp. submetidos a intervenções cirúrgicas, associado com a terapia medicamentosa, apresentaram menor taxa de mortalidade se comparados com aqueles pacientes que receberam apenas o tratamento com os agentes antifúngicos. Entretanto, em nosso caso relatado, apesar da realização de diversos procedimentos que visaram manter a vitalidade do tecido acometido, como debridamento e saucerização, a paciente evoluiu de forma desfavorável com piora clínica da lesão.

O manejo do Voriconazol para a monitoração terapêutica não está bem estabelecido. Hamada et al. (2014) sugerem a seguinte terapêutica: para via oral, no primeiro dia de tratamento, uma dose de 300 mg duas vezes ao dia, nos dias que se seguem a dose varia de 150 a 200 mg duas vezes ao dia. Para os pacientes com peso acima de 40 quilos preconiza-se a posologia de 200 mg duas vezes ao dia entre as refeições, já para os pacientes com menos de 40 quilos, é indicado 100 mg duas vezes ao dia, podendo aumentar a terapêutica para 150 mg duas vezes ao dia, se a resposta inicial ao tratamento for considerada inadequada.

CHU et al. (2013) comparou a resposta terapêutica do Voriconazol e sua relação entre os níveis da droga no plasma e efeitos adversos. Foram considerados os níveis de 1,0 a 5,5 mg/L como valores de terapia adequada, sendo os menores de 1,0 considerados subterapêuticos e ineficazes e valores acima de 5,5 supraterapêutico, sendo utilizado em casos refratários graves mesmo quando terapia adequada. Observou-se que 41,7% dos pacientes apresentaram algum efeito adverso, não necessariamente envolvidos com níveis altos da droga ou relacionados à resposta terapêutica. Níveis superiores a 5,5 mg/L não foram associados a maior incidência de encefalopatia ou hepatotoxicidade. Não houve significância estatística entre os níveis da droga e os seus possíveis efeitos adversos, como hepatotoxicidade, distúrbios visuais, *rash* cutâneo e encefalopatia, a não ser para insuficiência renal aguda, que foi mais incidente quando a dose supraterapêutica foi empregada.

Para a paciente relatada no caso, apesar das tentativas de se alcançar a dose terapêutica ideal para o uso do Voriconazol isto não foi possível. Os efeitos adversos provocados pela droga motivaram a monitoração seriada da paciente para avaliar se apesar destes efeitos a resposta terapêutica era eficaz, e com isto teríamos um bom custo benefício. Outro motivo para esta monitoração foi o controle dos níveis dos marcadores hepáticos que apontam uma possível lesão hepática. De acordo com estes níveis o tratamento da paciente seria mantido ou suspenso. Contudo, não há determinado na literatura o tempo mínimo e limite de tratamento, quando utilizar terapia profilática ou momento de se associar outra medicação de forma combinada à terapia estabelecida para pacientes imunocompetentes. A paciente iniciou o uso de Voriconazol 50 mg dose única diária, seguida de aumento para 50 mg duas vezes ao dia diariamente, o objetivo era alcançar as doses terapêuticas ótimas já citadas. Optou-se pelo aumento da posologia de forma gradual, a fim de que fosse

possível monitorizar os dados citados e se necessário, intervir na escolha terapêutica, para que a paciente obtivesse resolução do quadro de forma segura. Observou-se então, que após aumento da dose a paciente apresentou cefaleia, hipotensão e tontura, quadro associado a elevação expressiva de gama-glutamil transferase e triglicérides. Concomitante a permanência dos casos de recidiva das fistulizações osteomielíticas.

Após análise crítica do caso relatado e sua comparação com o que se encontra na literatura, podemos sugerir que tanto a eficácia terapêutica e apresentação de efeitos adversos estão diretamente relacionadas a fatores individuais, tais como polimorfismo genético de cadeias CYP do citocromo P450, capacidade hepática e renal de excreção da droga e interação do Voriconazol com outras drogas ou alimentos.

Estudos demonstram que a susceptibilidade *in vitro* dos agentes antifúngicos sobre o *Fusarium* apresenta-se de forma variável tanto quando comparados em espécies diferentes, como quando analisados em uma única espécie. A Anfotericina B se apresentou eficaz no tratamento de infecções provocadas por *F. solani* no trabalho realizado por Drogari-Apiranthitou et al. (2012). Já no trabalho descrito por Walls et al. (2013) esta espécie apresentou maior susceptibilidade ao Voriconazol. Além disso, os resultados *in vitro* não necessariamente são equivalentes aos resultados da terapêutica *in vivo*, de forma que, o isolamento das espécies e sua susceptibilidade envolvida não se correlacionam exclusivamente com evolução clínica favorável, portanto pode ser iniciado tratamento tanto com triazólico ou Anfotericina B lipossomal. Levando-se em consideração a clínica do paciente e refratariedade dos casos, deve-se considerar a terapia combinada (ARAUJO et al., 2015; DROGARI-APIRANTHITOU et al., 2012; MARGOTTO, 2012; EDUPUGANTI et al., 2011).

Os estudos laboratoriais demonstram que o Voriconazol apresenta elevado valor de concentração inibitória mínima (CIM), mas apesar disto esta droga tem sido indicada como monoterapia para infecções invasivas por *Fusarium* spp. em infecções refratários a outras drogas (SPADER et al., 2013).

Uma alternativa que pode ser empregada para vencer a barreira de resistência é a administração combinada dos agentes antifúngicos, especialmente as combinações que envolvam drogas com diferentes mecanismos de ação. A terapia combinada promove um sinergismo entre as medicações, objetivando a otimização do tratamento e conseqüentemente, melhora do prognóstico em alguns casos (SPADER et al 2013). Lortholary et al. (2010) indica que a combinação da Anfotericina B lipossomal com Voriconazol é considerada a melhor terapia.

Após a suspensão do tratamento com Voriconazol, foi sugerido para a paciente descrita neste caso o tratamento com Anfotericina B, oxigênio-terapia hiperbárica e debridamento oncológico, como alternativas possíveis e condizentes ao quadro. No entanto, devido às limitações físicas, psíquicas e financeiras que tais tratamentos oferecem, a paciente optou por abandonar a terapêutica. Consideramos as dificuldades pela terapêutica, a hospitalização necessária para administração endovenosa de Anfotericina B lipossomal, a permanência em seções de câmara hiperbárica e morbidade pela amputação em blocos, que, mesmo sendo eficaz e com a preservação de tecido viável do pé acometido pode cursar com morbidades como limitação de movimento e sobre a estética do pé.

As infecções por *Fusarium* apresentam mal prognóstico, sendo a taxa de mortalidade em paciente com a doença disseminada de aproximadamente 75% e 36% em infecções não disseminadas (LORTHOLARY et al., 2010). Outro fator fundamental no prognóstico é a adesão do paciente ao tratamento, que é dificultada por inúmeros efeitos colaterais relacionados às medicações e por limitações associadas aos procedimentos cirúrgicos, o que nos leva a acreditar que a recorrência de fístulas e do quadro algico da paciente em questão, também se deve a provável inadequada adesão terapêutica.

## **CONCLUSÃO**

O relato, em questão, trata-se de uma paciente jovem, previamente hígida, que após procedimentos de cantoplastia ungueal, desenvolveu osteomielite crônica

focalmente invasiva por *Fusarium* spp. em hálux esquerdo, sendo resistente às medicações indicadas atualmente. Apesar da paciente não apresentar os principais fatores de risco para cronificação, o quadro evoluiu de forma desfavorável com a disseminação por contiguidade da infecção. Neste caso, podem ser observados fatores que dificultaram o estabelecimento do tratamento e sua eficácia, como a presença de efeitos colaterais e refratariedade às medicações empregadas. Além da resistência sabidamente apresentada pelas espécies de *Fusarium* aos diversos agentes antifúngicos.

A terapia é limitada e apresenta inúmeras falhas. Hoje, o tratamento é baseado na análise de casos e em pequenos estudos retrospectivos publicados na literatura. Entretanto, a terapêutica deve ser aplicada de forma individualizada a cada paciente, levando em consideração suas peculiaridades. É enfática a importância da associação de tratamento cirúrgico e medicamentoso para o sucesso terapêutico e melhor prognóstico. Apesar do insucesso do tratamento com Voriconazol nesta paciente, vários estudos o indicam como a medicação antifúngica de escolha em casos refratários e por isso levanta-se uma discussão frente ao tratamento empregado, o que requer melhores estudos.

A compreensão da fisiopatologia e tratamento da osteomielite crônica por *Fusarium* spp. em paciente imunocompetente ainda é um desafio, visto que o acometimento por esse fungo ocorre mais comumente em indivíduos imunocomprometidos, sendo este o foco dos principais estudos em relação ao tratamento. Além disso, o conhecimento em relação à infecção por *Fusarium* spp. em humanos ainda é escasso, o que dificulta o estabelecimento de opções terapêuticas, principalmente quando há infecção refratária ou resistente ao tratamento.

**CHRONIC OSTEOMYELITIS CAUSED BY *FUSARIUM* spp. RESISTANT TO  
TREATMENT WITH VORICONAZOL IN AN IMMUNOCOMPETENT PATIENT:  
case report and literature review**

**ABSTRACT**

**Introduction:** Fungal chronic osteomyelitis is mainly caused by opportunistic fungi such as the genus *Penicillium*, *Aspergillus*, *Cladosporium*, *Candida*, and *Fusarium*, which are dispersed in the environment. *Fusarium* spp. is an emerging pathogen that rarely affects immunocompetent individuals and disseminated infection occurs most often on immunocompromised patients, particularly those with malignancy disease. Due to the individual immunity conditions and on fungal resistance routine used antifungal agents, therapeutic options are limited. This article aims to report a case of chronic osteomyelitis in the left hallux by *Fusarium* spp. Which was an unresponsive treatment by Voriconazole in an immunocompetent patient. **Methods:** Data were obtained through a form for the patient and the information contained in the medical records and examinations transferred by it, were analyzed. In addition to data acquisition, also we held a literature review. The following databases were searched: PUBMED/MEDLINE, SciELO, UpToDate and Medscape published in the period of 2010 to 2015. Subsequently, these data were compared with those present in the current literature. **Conclusion:** Treatment of chronic osteomyelitis by *Fusarium* spp. in an immunocompetent patient is still a challenge. In addition, knowledge of the pathophysiology of the infection by *Fusarium* spp. is still scarce, making it difficult to establish therapeutic options.

Keywords: fungal chronic osteomyelitis. *Fusarium*. Immunocompetence. *Fusarium* spp.. Voriconazole.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANTONISSEN, G. et al. The Impact of *Fusarium* Mycotoxins on Human and Animal Host Susceptibility to Infectious Diseases. *Toxins*, v. 6, n. 2, p. 430-452, 2014.

ARAUJO, R. et al. Unpredictable susceptibility of emerging clinical moulds to tri-azoles: review of the literature and upcoming challenges for mould Identification. *European Society of Clinical Microbiology & Infections Diseases*, 2015.

ASHLEY, E.; PERFECT, J. Pharmacology of azoles. UpToDate®, 2015.

BEIRÃO, F.; ARAUJO, R.. State of the art diagnostic of mold diseases: a practical guide for clinicians. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, v. 32, n. 1, p. 3-9, Jan. 2013.

BLYTH, C. C. et al. Antifungal Azoles: Old and new. *Pediatric Infectious Diseases Journal*, v. 30, n. 6, p. 506-507, Jun. 2011.

CARNEIRO H. A. et al. *Fusarium* Infection in Lung Transplant Patients: Report of 6 Cases and Review of the Literature. *National Institute of Health Medicine*, Baltimore, v. 90, n. 1, p. 69-80, 2011.

CHANDRASEKER, P. Management of invasive fungal infections: a role for polyenes. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 66, p. 457-465, 2011.

CHAYAKULKEEREE, M. et al. Effect of proton pump inhibitor on plasma voriconazole concentration in Thai patients. *Journal of The Medical Association of Thailand*, v. 98, n. 3, p. 232-237, Mar. 2015.

CHU, H. et al. Voriconazole Therapeutic Drug Monitoring: Retrospective Cohort Study of the Relationship to Clinical Outcomes and Adverse Events. *BMC Infectious Diseases*, v. 13, n. 105, 2013.

DROGARI-APIRANTHITOU, M. et al. *In vitro* antifungal susceptibility of filamentous fungi causing rare infections: synergy testing of amphotericin B, posaconazole and anidulafungin in pairs. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 67, p. 1937-1940, 2012.

EDUPUGANTI, S. et al. *Fusarium falciforme* Vertebral Abscess and Osteomyelitis: Case Report and Molecular Classification. *Journal of Clinical Microbiology*, v. 49, n. 6, p. 2350-2353, June 2011.

GARCIA, R. R. et al. *Fusarium* brain abscess: case report and literature review. *Mycoses*, v. 58, p. 22-26, 2015.

HAMADA, Y. et al. Evaluation of voriconazole oral dosage in Japan. *The Japanese Journal of Antibiotics*, v. 67, n. 5, p. 279-284, Oct. 2014.

HATZENBUEHLER, J.; PULLING, T. J. Diagnosis and management of osteomyelitis. *American family physician*, v.84, n. 9, p. 1027-1033, Nov. 2011.

HUSSAINI, T. et al. Therapeutic Drug Monitoring of Voriconazole and Posaconazole. *Pharmacotherapy: The Journal of Human and Drug Therapy*, v. 31, n. 2, p. 214-225, 2011.

KOEHLER, P.; TACKE, D.; CORNELLY, A. Bone and joint infections by *Mucorales*, *Scedosporium*, *Fusarium* and even rarer fungi. *Critical Reviews in Microbiology*, p. 1-14, 2014.

LEROUX, S.; ULLMANN, A. Management and diagnostic guidelines for fungal diseases in infectious diseases and clinical microbiology: critical appraisal. *Clinical Microbiology and Infection*, v. 19, n. 12, p. 1115-1121, 2013.

LIMA, A. L. L. M.; OLIVEIRA, P. R. D.; CARVALHO, V. C. *Infecções Ortopédicas abordagem multidisciplinar*. Editora Atheneu. São Paulo-SP, 2013.

LORTHOLARY, O. et al. International Retrospective Analysis of 73 Cases of Invasive Fusariosis Treated with Voriconazole. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 54, n. 10, p. 4446-4450, Oct. 2010.

MARGOTTO, P. R. Novos antifúngicos. 2012. Disponível em: <<http://www.paulomargotto.com.br>>. Acesso em: 4 Maio. 2014.

MARINHO, F. et al. Infecção fatal por *Fusarium* em criança imunodeprimida. *Revista da Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia*, v. 70, n. 2, p. 227, Jan. 2013.

MUHAMMED, M. et al. Fusarium infection: report of 26 cases and review of 97 cases from the literature. *Medicine®*, v. 92, n. 6, p. 305-316, Nov. 2013.

SANDHERR, M.; MASCHMEYER, G. Pharmacology and metabolism of voriconazole and posaconazole in the treatment of invasive aspergillosis-review of the literature. *European Journal of Medical Research*, Apr. 2011.

SCHEEL, M. et al. Molecular analyses of *Fusarium* isolates recovered from a cluster of invasive mold infections in a Brazilian hospital. *BMC Infectious Diseases*, v. 13, n. 49, 2013.

SPADER, T. et al. Synergism of voriconazole or itraconazole with other antifungal agents against species of *Fusarium*. *Revista Iberoamericana de Micología*, v. 30, n. 3, p. 200-204, Jul-Sep. 2013.

TOLOSA, J. et al. Natural occurrence of *Fusarium* mycotoxins in aquaculture fish food. *Revista de Toxicología*, v. 30, n. 2, p. 193-197, 2013.

TURNER, S. et al. Pharmacoeconomic evaluation of voriconazole vs. liposomal amphotericin B in empiric treatment of invasive fungal infections in Turkey. *BMC Infectious Diseases*, 2013.

ULLMANN, A. Review of the safety, tolerability, and drug interactions of the new antifungal agents caspofungin and voriconazole. *Current Medical Research & Opinion*, v. 19, n. 4, p. 263-271, 2013.

VAN DIENINGEN, A. D. et al. Taxonomy and Clinical Spectra of *Fusarium* Species: Where Do We Stand in 2014?. *Current Clinical Microbiology Reports*, v. 1, p. 10-18, 2014.

VENCESLAU, E. et al. Frequência de fungos anemófilos em áreas críticas de unidade hospitalar de Aracaju, Sergipe, Brasil. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*, v. 44, n. 1, p. 26-30, 2012.

WALLS, G. et al. Successful use of locally applied polyhexamethylene biguanide as an adjunct to the treatment of fungal osteomyelitis. *Canadian Journal of Infectious Diseases & Medical Microbiology*, v. 24, n. 2, p. 109-112, 2013.

WALTER, G. et al. Treatment Algorithms for Chronic Osteomyelitis. *Deutsches Ärzteblatt International*, v. 109, n. 14, p. 257-264, Apr. 2012.

## ANEXO A – Exames de imagens



FIGURA 1 - Imagem de Ressonância Magnética em T2, corte axial, demonstrando lesão lítica envolvida por infiltrado, em hálux esquerdo, bem delimitada no terço médio preservando a cortical óssea da falange proximal.

FONTE: Elaborada pelos autores.

**ANEXO A – Exames de imagens**

FIGURA 2 - Imagem de Ressonância Magnética em T2, corte axial, demonstrando infiltrado na cápsula articular da metatarso-falangiana do primeiro raio, lesão lítica do terço médio, comprometimento da falange distal e do tofo.

FONTE: Elaborada pelos autores.

## ANEXO A – Exames de imagens



FIGURA 3 - Imagem de Ressonância Magnética em T2, corte parietal do ante-pé, demonstrando acometimento do tofo da falange distal, edema de partes moles, lesão lítica bem delimitada da região proximal da falange distal, infiltrado na falange proximal no terço distal e proximal.

FONTE: Elaborada pelos autores.

**ANEXO A – Exames de imagens**

FIGURA 4 - Imagem de Ressonância Magnética em T1, corte axial, demonstrando comprometimento do terço médio da falange proximal, infiltrado cístico, comprometimento de toda falange distal com destruição do tofo, infiltrado em cápsula articular e bainha do tendão.

FONTE: Elaborada pelos autores.

**ANEXO B – Imagem atual do dorso do pé esquerdo**

FIGURA 5 – Presença de fístulas difusas em todo ante-pé com drenagem contínua e granulomas inflamatórios.

FONTE: Elaborada pelos autores.