

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE ANÁLISES CLÍNICAS  
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

Tayna Gonçalves

**Fusariose invasiva e disseminada: Revisão narrativa da literatura**

Florianópolis

2022

Tayna Gonçalves

**Fusariose invasiva e disseminada: Revisão narrativa da literatura**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Farmácia da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito parcial para a conclusão da Disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso II.

Orientador: Prof. Dr. Jairo Ivo dos Santos

Florianópolis

2022

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,  
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Gonçalves, Tayna

Fusariose invasiva e disseminada: Revisão narrativa da literatura / Tayna Gonçalves ; orientador, Jairo Ivo dos Santos , 2022.

55 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) -  
Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Graduação em Farmácia, Florianópolis, 2022.

Inclui referências.

1. Farmácia. 2. fusarium. 3. fusariose. 4. infecções oportunistas. 5. imunocomprometidos. I. Santos , Jairo Ivo dos . II. Universidade Federal de Santa Catarina. Graduação em Farmácia. III. Título.

Tayna Gonçalves

**Fusariose invasiva e disseminada: Revisão narrativa da literatura**

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do título de “Fusariose invasiva e disseminada: Revisão narrativa da literatura” e aprovado em sua forma final pelo Curso de Farmácia.

Florianópolis, 08 de dezembro de 2022.

---

Profª Liliete Canes Souza Cordeiro, Dr.(a)  
Coordenadora do Curso de Farmácia

**Banca examinadora**

---

Prof. Jairo Ivo dos Santos, Dr.  
Orientador(a)

---

Prof.(a) Iara Fabricia Kretzer, Dr.(a)  
Universidade Federal de Santa Catarina

---

Prof.(a) Ziliani da Silva Buss, Dr.(a)  
Universidade Federal de Santa Catarina

Dedico este trabalho aos meus pais, Lidiane N. Costa e Claudio A. Gonçalves, por todo apoio e amor dedicado a mim durante todo o período da minha graduação.

## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente gostaria de agradecer a Deus e, em especial aos meus pais, Lidiane e Claudio por todo o apoio, dedicação e amor prestado durante todos esses anos de graduação.

Aos meus familiares, que sempre me incentivaram.

Ao meu namorado, Cassiano O. Soares, por todo amor e apoio prestado durante esse tempo.

Aos meus amigos de faculdade, principalmente Brenda Gonçalves e Gabriela Schmidt, que estiveram presentes em todos os momentos, as quais me deram forças pra continuar e concluir a graduação.

Ao meu orientador, Dr. Jairo Ivo dos Santos, pelo tempo dedicado nas correções/sugestões e por sempre estar presente nos momentos em que precisei.

À banca examinadora, por terem aceitado o convite e terem tornado o trabalho ainda melhor.

Por fim, agradecer a Universidade Federal de Santa Catarina, pelo excelente ensino público de qualidade e por ter me proporcionado experiências únicas, em que jamais viverei novamente.

## RESUMO

A fusariose é a segunda causa mais frequente de infecção por fungos filamentosos, após a aspergilose invasiva, em alguns centros de oncologia. Ela pode se manifestar de forma cutânea em pacientes imunocompetentes, bem como de forma invasiva e disseminada nos pacientes imunocomprometidos, principalmente aqueles com neoplasias hematológicas. Nesses pacientes suas manifestações clínicas mais aparentes podem ocorrer através do desenvolvimento de lesões cutâneas com centro necrótico e aparecimento de febre, e sua taxa de mortalidade situa-se entre 50 a 70% em adultos. O presente estudo teve como objetivo realizar uma revisão narrativa dos casos publicados de fusariose invasiva e disseminada no Brasil e no mundo, entre janeiro de 2012 e junho de 2022. Foram analisados 24 artigos. Após a análise dos artigos, pode-se observar que no Brasil, a única espécie isolada de *Fusarium* spp. foi o *F. solani*, enquanto que, no resto do mundo foram identificadas mais frequentemente espécies como *F. verticillioides*, *F. fujikuroi* e *F. proliferatum*. O diagnóstico foi realizado principalmente pelo exame histopatológico de biópsias de pele e realização de hemoculturas, enquanto que o tratamento foi feito pelo uso de antifúngicos, sendo os mais utilizados anfotericina B lipossomal e voriconazol, além do uso de fator estimulador de colônias granulocíticas. Pôde-se observar a partir da leitura dos artigos que a identificação e tratamento adequados para *Fusarium* spp. são fundamentais para um desfecho clínico favorável desta doença. Um melhor conhecimento sobre esse fungo e sua doença associada certamente contribuirá para a formação de profissionais de saúde como os farmacêuticos.

**Palavras chaves:** *Fusarium*; fusariose; infecções oportunistas; imunocomprometidos.

## ABSTRACT

Fusariosis is the second most frequent cause of infection by filamentous fungi, after invasive aspergillosis, in some oncology centers. It can manifest cutaneously in immunocompetent patients, as well as in an invasive and disseminated form in immunocompromised patients, especially those with hematologic malignancies. In these patients, its most apparent clinical manifestations may occur through the development of skin lesions with a necrotic center and the appearance of fever, and its mortality rate is between 50 and 70% in adults. The present study aimed to carry out a narrative review of published cases of invasive and disseminated fusariosis in Brazil and in the world, between January 2012 and June 2022. A total of 24 articles were analyzed. After analyzing the articles, it can be observed that in Brazil, the only isolated species of *Fusarium* spp. was *F. solani*, while in the rest of the world species such as *F. verticillioides*, *F. fujikuroi* and *F. proliferatum* were more frequently identified. Diagnosis was mainly performed by histopathological examination of skin biopsies and performance of blood cultures, while treatment was done by using antifungal drugs, the most used being liposomal amphotericin B and voriconazole. In addition, granulocytic colony-stimulating factor was utilized in some patients. It could be observed from the articles that the identification and adequate treatment for *Fusarium* spp. are essential for a favorable clinical outcome of this disease. A better knowledge about this fungus and its associated disease will certainly contribute to the training of health professionals like the pharmacists.

**Keywords:** *Fusarium*; fusariosis; opportunistic infections; immunocompromised.



## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Micromorfologia de <i>Fusarium</i> spp.....	18
Figura 2 - Macromorfologia de <i>Fusarium</i> spp.....	18
Figura 3 – Lesões cutâneas em membros inferiores.....	21
Figura 4 – Lesões cutâneas em membros superiores.....	21
Figura 5 – Artigos por continente.....	22

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Resumo dos casos de Fusariose invasiva e disseminada no Brasil e no mundo.....	24
---	----

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

HIV – Vírus da imunodeficiência humana

LMA – Leucemia mieloide aguda

L-AMB – Anfotericina B lipossomal

LLA - Leucemia linfoblástica aguda

MALDI-TOF - Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization-Time Of Flight

PAS - Ácido periódico de Schiff

PCR - *Polymerase chain reaction*

TCH – Transplante de células hematopoiéticas

TCTH - Transplante de células-tronco hematopoiéticas

TC – Tomografia computadorizada

UTI – Unidade de terapia intensiva

VRC – Voriconazol

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>13</b>
1.1	<i>Fusarium</i> spp .....	14
<b>1.1.1</b>	<b>Infecções causadas pelo gênero <i>Fusarium</i> spp</b> .....	<b>15</b>
<b>1.1.2</b>	<b>Diagnóstico Laboratorial</b> .....	<b>17</b>
<b>1.1.3</b>	<b>Tratamento</b> .....	<b>18</b>
<b>2</b>	<b>JUSTIFICATIVA</b> .....	<b>20</b>
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>21</b>
3.1	OBJETIVO GERAL .....	21
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	21
<b>4</b>	<b>METODOLOGIA</b> .....	<b>22</b>
<b>5</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	<b>23</b>
5.1	FUSARIOSE INVASIVA E DISSEMINADA NO BRASIL .....	32
5.2	FUSARIOSE INVASIVA E DISSEMINADA NO MUNDO .....	35
<b>5.2.1</b>	<b>Países da América</b> .....	<b>35</b>
5.2.1.1	<i>Peru</i> .....	35
5.2.1.2	<i>Chile</i> .....	35
5.2.1.3	<i>Estados Unidos</i> .....	36
5.2.1.4	<i>México</i> .....	38
<b>5.2.2</b>	<b>Países da Europa</b> .....	<b>39</b>
5.2.2.1	<i>Bélgica</i> .....	39
5.2.2.2	<i>Itália</i> .....	40
5.2.2.3	<i>Espanha</i> .....	41
5.2.2.4	<i>República Tcheca</i> .....	42
5.2.2.5	<i>Inglaterra</i> .....	43
5.2.2.6	<i>França</i> .....	43
<b>5.2.3</b>	<b>Países da Ásia</b> .....	<b>44</b>
5.2.3.1	<i>Japão</i> .....	44
5.2.3.2	<i>China</i> .....	46
5.2.3.3	<i>Cingapura</i> .....	48
5.2.3.4	<i>Turquia</i> .....	49

<b>6</b>	<b>CONCLUSÃO .....</b>	<b>50</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>51</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Os fungos representam um diverso grupo de organismos ubíquos que degradam a matéria orgânica para obter nutrientes. Além disso, são organismos eucarióticos e pertencentes ao reino *Fungi*, portanto se distinguem dos demais por terem uma parede celular rígida composta de quitina, glucana e uma membrana plasmática cujo principal componente é o ergosterol, de composição semelhante ao colesterol. Os fungos podem existir em forma unicelular (leveduras) que se replica assexuadamente, ou na forma pluricelular (fungos filamentosos) podendo se replicar sexuadamente e assexuadamente (MURRAY; ROSENTHAL; PFALLER, 2014, p. 1163-1168).

As leveduras têm como estrutura primária células que se reproduzem por brotamento, único ou múltiplo, em geral, de forma arredondada. Essas células são esporos de origem assexual e são denominadas blastoconídios. Já os fungos filamentosos possuem como elemento constituinte básico a hifa, que pode ser septada ou não septada (cenocítica), hialina (hialo-hifomicetos) ou demáceia (feo-hifomicetos). A partir da hifa formam-se esporos, para propagação das espécies. Na grande maioria dos fungos, os esporos são chamados de conídios, pois nascem diretamente deles ou sobre estruturas ligadas a elas (ANVISA, 2013).

Várias infecções fúngicas sistêmicas de acometimento predominantemente pulmonar geralmente resultam da inalação de esporos transportados pelo ar produzidos pelos fungos, sendo as principais: blastomicose, coccidioomicose, histoplasmose e paracoccidioomicose. Já as micoses sistêmicas causadas por patógenos oportunistas como as espécies de *Aspergillus*, *Candida* e *Cryptococcus* têm uma distribuição mais ampla. Em algumas doenças, a forma e a gravidade da infecção dependem do grau de exposição ao fungo, o local e o método de entrada no corpo, bem como o nível de imunocompetência do hospedeiro (GREENWOOD *et al.*, 2012, p. 618).

A hialohifomicose é causada pelos fungos filamentosos hialinos, e pertencem às classes *Hyphomycetes*, *Coelomycetes*, *Ascomycetes* e *Basidiomycetes*. Quando parasitam os tecidos apresentam hifas septadas hialinas. Ocorrem em pacientes

imunodeprimidos e estão se tornando cada vez mais frequentes nas regiões tropicais. Neste grupo estão incluídas as infecções fúngicas como fusariose, peniciliose, acremoniose e aspergilose (OLIVEIRA, 2014).

### 1.1 *Fusarium* spp

Espécies de *Fusarium* são amplamente distribuídas na natureza, incluindo solo e água e, além disso, são importantes patógenos de plantas (NUCCI *et al.*, 2015).

Elas possuem vários fatores de virulência, incluindo a capacidade de produzir micotoxinas, como os tricotecenos, que suprimem a imunidade humoral e celular e também podem causar degradação tecidual (NUCCI; ANAÏSSIE, 2007).

O gênero *Fusarium* compreende mais de 300 espécies filogeneticamente distintas, agrupadas em mais de 20 complexos. No entanto, as espécies que causam doenças em humanos são agrupadas em sete complexos: *Fusarium solani*, *Fusarium oxysporum*, *Fusarium fujikuroi*, *Fusarium incarnatum-equiseti*, *Fusarium chlamydosporum*, *Fusarium dimerum* e *Fusarium sporotrichoides* (NUCCI *et al.*, 2021).

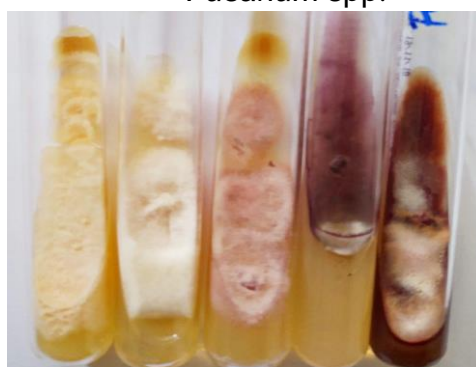
As diferentes espécies de *Fusarium*, quando cultivadas em meios de culturas apropriados, apresentam macromorfologias de cores variadas, além disso, apresentam hifas bem desenvolvidas, septadas, não pigmentadas, com bifurcações em ângulo agudo formando macroconídios típicos, os chamados conídios esporodoquiais, que variam em sua forma, tamanho e número, de uma espécie para outra (HOF, 2020). Nas figuras 1 e 2 é possível observar sua micro e macromorfologia.

Figura 1 - Micromorfologia de *Fusarium* spp.



Fonte: SANTOS (2022)

Figura 2 – Macromorfologia de *Fusarium* spp.



Fonte: SANTOS (2022)

### 1.1.1 Infecções causadas pelo gênero *Fusarium* spp.

As espécies do gênero *Fusarium* podem causar um amplo espectro de infecções predominantemente em indivíduos imunocomprometidos, desde infecções superficiais (ceratite e onicomicose), localmente invasivas até infecções disseminadas. Sua manifestação clínica depende em grande parte do estado imunológico do hospedeiro e da porta de entrada do fungo (TORTORANO *et al.*, 2014).

A imunidade celular desempenha um papel crucial no controle da infecção fúngica. Os neutrófilos são a primeira e mais importante linha de defesa contra a infecção por *Fusarium*. Essas células são responsáveis pela destruição das hifas fúngicas por mecanismos extracelulares citotóxicos oxidativos e os macrófagos impedem a germinação de conídios. Isso explica porque as infecções fúngicas profundas ou disseminadas causadas por esse gênero geralmente ocorrem em pacientes imunocomprometidos, e explica porque leucemia aguda e neutropenia prolongada predisõem os pacientes a esta infecção (GALIMBERTI *et al.*, 2012).

Quando as estruturas infecciosas do *Fusarium* atingem as membranas mucosas, a resposta imune celular inata do hospedeiro é ativada, que inclui células dendríticas, macrófagos, monócitos, neutrófilos e mediadores solúveis do sistema complemento. Essas respostas são iniciadas por receptores de reconhecimento padrões (PRRs), que reconhecem uma série de padrões moleculares comuns e constantes que estão presentes em quase todos os microrganismos, denominados padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs). A ativação de PRRs desempenha um papel duplo: inicia processos do sistema imunológico inato, como a fagocitose, e estabelece uma ligação entre a imunidade inata e adaptativa via expressão de MHC tipo I e tipo II (BATISTA *et al.*, 2020).

Os PAMPs mais importantes em fungos filamentosos são manana,  $\beta$ -glucana e quitina. Enquanto que os PRRs celulares são as lectinas, os receptores Toll-like e os receptores NOD. As espécies de *Fusarium* são reconhecidas por receptores Toll-like tipo 2, que são gerados em resposta à produção de citocinas anti-inflamatórias (IL4 e IL10), e assim promovem uma resposta adaptativa do sistema imune que é



mediada por linfócitos Th2. Assim, as infecções invasivas estimulam uma resposta linfocitária do tipo Th2, na qual são produzidas citocinas anti-inflamatórias, levando a uma resposta inadequada do hospedeiro à infecção (BATISTA *et al.*, 2020).

As infecções cutâneas por *Fusarium*, como as onicomicoses, tanto das unhas das mãos quanto das unhas dos pés, podem ocorrer em indivíduos saudáveis que, devido à sua falta de urgência, muitas vezes não são diagnosticadas. Por sua vez, a ceratite por *Fusarium*, especialmente em climas mais quentes e secos, pode atingir altas incidências, a qual se desenvolve principalmente a partir de trauma no olho, uso de lentes de contato e uso de corticosteroides (DIEPENINGEN *et al.*, 2015). *Fusarium solani* é o patógeno mais frequente na ceratite, enquanto que o *Fusarium oxysporum* é responsável pela maioria dos casos de onicomicoses (NUCCI; ANAISSIE, 2007).

A fusariose surgiu em alguns centros de oncologia como a segunda causa mais frequente de infecção por fungos filamentosos após a aspergilose invasiva. Além disso, a mortalidade associada a essa infecção permanece alta, devido ao intenso imunocomprometimento dos pacientes acometidos. O diagnóstico e tratamento precoces são bastante difíceis, e a taxa de mortalidade é estimada entre 50% e 70% em pacientes adultos (OLIVARES; LUPI; DIAZ, 2018).

A fusariose invasiva, como pneumonia e infecção disseminada, manifesta-se em hospedeiros imunossuprimidos, raramente respondendo a antifúngicos. A diminuição da imunidade celular, a realização de transplante de órgãos sólidos, transplante de células-tronco hematopoiéticas e neutropenia prolongada após quimioterapia citotóxica são conhecidos como fatores de risco conhecidos para o desenvolvimento desta forma clínica (KIM *et al.*, 2021).

As vias aéreas são os portais mais frequentes de entrada de espécies de *Fusarium*. Isso decorre da presença de conídios deste fungo no ar e pelo fato de que as vias aéreas (seios e pulmões) são os locais mais comumente afetados, porém, essas infecções invasivas podem ser generalizadas envolvendo a pele, cérebro, corrente sanguínea, pulmões, olhos e ossos (BATISTA *et al.*, 2020).

A pneumonia é uma manifestação frequente e pode ocorrer como desenvolvimento de órgão único ou, mais frequentemente, como parte da doença disseminada. Em pacientes neutropênicos, a patogênese da pneumonia por *Fusarium* adquirida pelas vias aéreas é semelhante à da aspergilose invasiva, com inalação de

conídios no ar, colonização dos alvéolos, com posterior desenvolvimento de hifas, envolvimento e disseminação broncoalveolar e angioinvasão com infarto pulmonar (NUCCI *et al.*, 2021).

As infecções de pele são o resultado da disseminação do fungo principalmente em pacientes imunocomprometidos. O padrão mais comum de doença disseminada é em grande parte febre persistente e o desenvolvimento de múltiplas pápulas ou nódulos eritematosos dolorosos, comumente com necrose central, como mostrado nas figuras 3 e 4. Essas lesões se espalham por todo o corpo e liberam continuamente células fúngicas, que frequentemente crescem em culturas, e que muitas vezes acometem o pulmão e outros tecidos (NUCCI *et al.*, 2021, BATISTA *et al.*, 2020)

Figura 3 – Lesões cutâneas em membros inferiores



Fonte: YU *et al.* (2019)

Figura 4 – Lesões cutâneas em membros superiores



Fonte: DÉLIA *et al.* (2016)

### 1.1.2 Diagnóstico Laboratorial

O diagnóstico de infecção disseminada por *Fusarium* deve ser feito pelo isolamento do agente causador em biópsias de lesões de pele ou em hemoculturas. Os exames radiológicos e a histopatológicos não ajudam muito no diagnóstico da fusariose disseminada devido à baixa especificidade que oferecem, e seus achados podem ser confundidos com os de outras micoses profundas que requerem

abordagens terapêuticas muito diferentes, como a aspergilose (PEMAN; SALAVERT, 2014).

Para aumentar o potencial diagnóstico, métodos moleculares, como técnicas de reação em cadeia da polimerase (PCR, do inglês *polymerase chain reaction*), podem ser usados para complementar as técnicas convencionais de isolamento, como hemoculturas. A técnica de PCR utiliza *primers* universais, sondas específicas de gênero ou sondas baseadas em polimorfismo conformacional de fita simples para distinguir *Fusarium* de outros fungos filamentosos e identificar as espécies em tipos diferentes de amostras, incluindo sangue, lavado broncoalveolar, amostras de pele ou unhas, amostras oculares, urina e fluido pericárdico (KAUFFMAN *et al.*, 2011). A espectrometria de massa de tempo de voo de dessorção / ionização a laser assistida por matriz (MALDI-TOF, do inglês Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization-Time Of Flight) também pode ser utilizada, a qual é uma ferramenta emergente para identificação e classificação rápida de microrganismos cultivados com base em seus espectros de proteínas (DIEPENINGEN *et al.*, 2015).

### 1.1.3 Tratamento

*Fusarium* spp. muitas vezes apresentam alta resistência aos agentes antifúngicos existentes e são alguns dos fungos mais difíceis de tratar, o que explica a alta mortalidade causada por esse fungo (MCCARTHY *et al.*, 2018).

Espécies do gênero *Fusarium* apresentam resistência intrínseca às equinocandinas, e alguns isolados exibem resistência aos azóis. Sendo assim, combinações medicamentosas são um importante meio de combate à multirresistência. Por esse motivo, normalmente inicia-se a terapia empírica com um antifúngico triazol e um polieno, como voriconazol (VRC) e anfotericina B lipossomal (L-AMB), enquanto se aguarda o resultado do teste de suscetibilidade antifúngica. Uma notável exceção a esta abordagem pode ser para *F. solani*, que é um pouco mais suscetível à anfotericina B, mas menos suscetível ao voriconazol do que outras espécies, como *F. oxysporum* (MCCARTHY *et al.*, 2018).

Em geral, quando não se utiliza antifúngicos combinados, o tratamento para as infecções invasivas por fusariose é realizado pelo VRC, o qual inibe a produção de

ergosterol pela ligação e inibição da lanosterol-14 alfa-desmetilase, ou L-AMB. Se for possível, a recuperação da neutropenia e o desbridamento cirúrgico podem ser ferramentas de gestão da doença (SÁENZ *et al.*, 2022).

## 2 JUSTIFICATIVA

As espécies do gênero *Fusarium* são fungos filamentosos, e podem causar um amplo espectro de infecções fúngicas que vão desde infecções superficiais cutâneas, invasivas e até disseminadas em pacientes imunocomprometidos. Um dos principais fatores de risco para fusariose invasiva é a neutropenia prolongada, pois os neutrófilos são a maior linha de defesa contra o *Fusarium* (AFARAY *et al.*, 2018). Outros fatores também podem tornar o paciente mais suscetível a este fungo, como a ocorrência de doenças onco-hematológicas, realização de transplantes e uso de corticosteroides. Nesses casos, a porta de entrada principal deste fungo são as vias aéreas e, após a sua disseminação, os pacientes costumam apresentar manifestações clínicas como febre, lesões cutâneas, pneumonia, além de fungemia.

O diagnóstico e tratamento precoces são bastante difíceis, e a taxa de mortalidade é estimada entre 50% e 70% em pacientes adultos. A notável resistência intrínseca da espécie de *Fusarium* à maioria dos agentes antifúngicos torna o tratamento mais difícil (YAO *et al.*, 2021). Sendo assim, o conhecimento para um diagnóstico rápido e preciso é fundamental.

Portanto, é de grande importância que este tema seja abordado nos trabalhos acadêmicos de formação dos futuros profissionais de saúde, como o profissional farmacêutico.

### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 OBJETIVO GERAL

Realizar uma revisão narrativa sobre fusariose invasiva e disseminada.

#### 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Relatar os casos de fusariose invasiva e disseminada no Brasil e no mundo;
- Descrever os métodos utilizados no diagnóstico de fusariose invasiva e disseminada e identificação taxonômica de *Fusarium* spp;
- Descrever os procedimentos terapêuticos utilizados no tratamento da fusariose invasiva e disseminada.

#### 4 METODOLOGIA

Para a revisão narrativa, estudos de caso sobre fusariose invasiva e disseminada no Brasil e no Mundo foram pesquisados nos portais periódicos Capes, Scielo Brasil e PubMed. O intervalo da pesquisa compreendeu o período entre janeiro de 2012 e junho de 2022.

As palavras chaves utilizadas para a pesquisa foram: fusariose invasiva humana, *human invasive fusariosis*, *Fusarium* e infecção humana, *Fusarium and human infection*, fusariose humana disseminada, *human disseminated fusariosis*, fusariose disseminada, *disseminated fusariosis*.

Foram incluídos nesta revisão, artigos científicos que tenham relação com os objetivos específicos propostos, como trabalhos que envolvam casos clínicos descritos no Brasil e no exterior, coleta de amostras para diagnóstico, métodos de diagnóstico laboratorial, tratamento e profilaxia.

Não fizeram parte da revisão estudos que envolveram aspectos de pesquisa básica, casos de infecções em animais e infecções cutâneas em pacientes imunocompetentes, pesquisa de enzimas e outros componentes de *Fusarium*, e que não tiveram relação com os objetivos específicos desta revisão.

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir da revisão dos relatos de casos, inicialmente foram encontrados 2944 resultados nas bases de dados periódicos Capes, Scielo Brasil e PubMed referente às palavras chaves utilizadas, isto durante o período de janeiro de 2012 a junho de 2022. Diante disso, 24 publicações foram selecionadas no Brasil e no mundo, as quais abordaram artigos com a língua portuguesa, inglesa e espanhola. As publicações seguiram todos os critérios de inclusão, tanto para coleta de amostra de diagnóstico, diagnóstico laboratorial, assim como, tratamento e profilaxia.

Em relação a distribuição geográfica, os artigos foram divididos entre Brasil e o restante pelos continentes. Na figura 5, é possível observar a divisão geográfica das publicações. Seis publicações foram de casos da América do Sul, incluindo Brasil, quatro da América do Norte, seis da Europa e oito da Ásia, totalizando 30 casos de fusariose invasiva e disseminada.

Figura 5 - Distribuição dos artigos por continente.



Fonte: Elaborado pelo autor.

No quadro 1 é possível observar o resumo de todos os relatos de caso de fusariose invasiva e disseminada no Brasil e no mundo.



Quadro 1 - Resumo dos casos de Fusariose invasiva e disseminada no Brasil e no mundo.

(continua)

Artigo /caso	País	Idade (sexo)	Comorbidade	Sinais/sintomas	Diagnóstico	Tratamento antifúngico	Espécie isolada	Evolução	Referência
1	Brasil	53 (M)	Linfoma folicular grau II e transplante autólogo de medula óssea	Neutropenia, febre, mialgia e lesão cutânea papular com isquemia central e necrose	Biópsia de pele e hemocultura	L-AMB + VRC	<i>F. solani</i>	Óbito	(SILVA <i>et al.</i> , 2014).
2	Brasil	29 (F)	Aplasia idiopática da medula óssea	Neutropenia, febre, petéquias em membros inferiores e mácula eritomato-violácea com necrose central	Exame direto e cultura em meio Sabouraud	Anfotericina B + VRC	Não identificado	Óbito	(CHAGAS <i>et al.</i> , 2020).
3/1	Brasil	53	Leucemia mieloide aguda	Febre, pancitopenia e lesões cutâneas	Biópsia, exame anatomopatológico e hemocultura	Anfotericina B + VRC	<i>F. solani</i>	Cura	(HAYASHIDA <i>et al.</i> , 2017).
3/2	Brasil	37	Leucemia linfocítica aguda	Lesões cutâneas	Biópsia e hemocultura	Anfotericina B + VRC	<i>F. solani</i>	Cura	(HAYASHIDA <i>et al.</i> , 2017).
3/3	Brasil	42	Leucemia linfocítica aguda	Lesões cutâneas	Biópsia e hemocultura	Anfotericina B + VRC	<i>F. solani</i>	Cura	(HAYASHIDA <i>et al.</i> , 2017).
3/4	Brasil	24	Leucemia linfocítica crônica	Febre neutropênica e lesões cutâneas	Biópsia e hemocultura	Anfotericina B	<i>F. solani</i>	Óbito	(HAYASHIDA <i>et al.</i> , 2017).

(continuação)

Artigo /caso	País	Idade (sexo)	Comorbidade	Sinais/sintomas	Diagnóstico	Tratamento antifúngico	Espécie isolada	Evolução	Referência
3/5	Brasil	49	Mieloma múltiplo	Lesões cutâneas	Biópsia e hemocultura	VRC	<i>F. solani</i>	Óbito	(HAYASHIDA <i>et al.</i> , 2017).
3/6	Brasil	53	Leucemia mieloide aguda	Lesões cutâneas	Biópsia e hemocultura	L-AMB + VRC	<i>F. solani</i>	Óbito	(HAYASHIDA <i>et al.</i> , 2017).
4/1	Brasil	67 (M)	Leucemia bifenotípica aguda	Síndrome pancitopênica, cansaço, febre, cefaleia e lesões cutâneas com centro necrótico	Cultura e biópsia de pele	L-AMB	<i>F. solani</i>	Óbito	(PEREIRA <i>et al.</i> , 2012).
4/2	Brasil	65 (M)	Leucemia linfóide crônica	Neutropenia grave e febre persistente	Hemocultura	Não foram administrados	<i>F. solani</i>	Óbito	(PEREIRA <i>et al.</i> , 2012).
5	Peru	19 (F)	Leucemia mieloide aguda	Neutropenia febril e lesões cutâneas com centro necrótico	Hemocultura	Anfotericina B	Não identificado	Óbito	(AFARAY <i>et al.</i> , 2018).
6	Chile	16 (M)	Leucemia linfoblástica aguda	Neutropenia febril grave, lesões cutâneas, mialgias e artralgias graves	Hemocultura e biópsia	Anfotericina B + VRC	<i>F. verticillioides</i>	Óbito	(CHAGAS <i>et al.</i> , 2020).
7	EUA	67 (F)	Hipertensão, valvopatia e leucemia mieloide aguda	Neutropenia profunda, febre e lesões cutâneas	Hemocultura, biópsia de pele e MALDI TOF	VRC	<i>F. fujikuroi</i>	Óbito	(DEHAL;QUIMBY, 2019).

(continuação)

Artigo /caso	País	Idade (sexo)	Comorbidade	Sinais/sintomas	Diagnóstico	Tratamento antifúngico	Espécie isolada	Evolução	Referência
8	EUA	44 (M)	HIV positivo e doença renal terminal	Febre e hipóxia grave	Hemocultura	Anfotericina B desoxicolato	<i>F. solani</i>	Óbito	(ESNAKULA; SUMMERS; NAAB, 2013).
9	EUA	61 (F)	Leucemia mieloide aguda	Bolhas hemorrágicas	Hemocultura e biópsia de pele	L-AMB + voriconazol	<i>F. proliferatum</i>	Óbito	(WEST <i>et al.</i> , 2017).
10	México	46 (M)	Leucemia linfoblástica aguda	Febre, mal estar, neutropenia e lesões com centro necrótico	Biópsia de pele, cultura e PCR	anfotericina B desoxicolato + voriconazol	<i>F. solani</i>	Cura	(OCAMPO-GARZA <i>et al.</i> , 2015)
11	Bélgica	29 (M)	Leucemia mieloide aguda	Febre, neutropenia profunda e lesões de pele	Cultura em ágar Sabouraud e MALDI-TOF	L-AMB + voriconazol	<i>F. fujikuroi</i>	Cura	(VERBEKE <i>et al.</i> , 2020).
12	Itália	44 (M)	Leucemia mieloide aguda	Neutropenia profunda, febre e lesões com centro necrótico	Hemocultura, cultura em ágar Sabouraud e biópsia	L-AMB + voriconazol	<i>F. solani</i>	Óbito	(DÉLIA <i>et al.</i> , 2016).
13	Espanha	13 (F)	Leucemia linfoide aguda	Lesões cutâneas	Cultura e biópsia	L-AMB, e voriconazol	<i>F. solani</i>	Óbito	(MOREL <i>et al.</i> , 2013).

(continuação)

Artigo /caso	País	Idade (sexo)	Comorbidade	Sinais/sintomas	Diagnóstico	Tratamento antifúngico	Espécie isolada	Evolução	Referência
14	República Tcheca	21 (M)	Anemia aplásica grave	Neutropenia febril	Hemocultura, biópsia e PCR	Complexo lipídico de anfotericina B + VRC	<i>F. proliferatum</i>	Óbito	(RICNA <i>et al.</i> , 2016).
15	Inglaterra	20 (F)	Leucemia mieloide aguda	Neutropenia febril e nódulo com centro necrótico	Hemocultura e biópsia	Anfotericina B	Não identificado	Óbito	(MEHTA; BELAM, 2014).
16	França	55 (F)	Leucemia mieloide aguda	Neutropenia, febre e nódulos subcutâneos dolorosos	Hemocultura e biópsia	L-AMB + VRC	Não identificado	Óbito	(DONY <i>et al.</i> , 2013).
17	Japão	65 (M)	Leucemia mieloide aguda	Nódulo eritematoso com centro necrótico, febre e tosse	Biópsia, microscopia direta e cultura	L-AMB + VRC / VRC + terbinafina	<i>F. solani</i>	Cura	(INANO <i>et al.</i> , 2013).
18	Japão	10 (F)	Leucemia linfoblástica aguda	Neutropenia, febre, bolhas no couro cabeludo e membros com centro necrótico	Biópsia e hemocultura	L-AMB e VRC / L-AMB e caspofungina	<i>F. keratoplasticum</i>	Cura	(UEMURA <i>et al.</i> , 2018).
19	Japão	7 (M)	Transplante alogênico de células tronco hematopoieticas	Pápulas eritematosas com centro necrótico	Cultura, exames patológicos e hemoculturas	anfotericina A lipossomal e VRC	<i>F. petroliphilum</i>	Óbito	(HOSHINO <i>et al.</i> , 2020).

(conclusão)

Artigo /caso	País	Idade (sexo)	Comorbidade	Sinais/sintomas	Diagnóstico	Tratamento antifúngico	Espécie isolada	Evolução	Referência
20	China	19 (M)	Leucemia linfocítica B aguda	Febre, múltiplas lesões cutâneas com centro necrótico	Hemocultura e exame anatomopatológico	Ressecção cirúrgica, L-AMB + VRC	Não identificado	Cura	(YAO <i>et al.</i> , 2021).
21	China	23 (F)	Leucemia mieloide aguda	Febre e múltiplas lesões com centro necrótico	Biópsia de pele e cultura	Anfotericina B	<i>F. solani</i>	Óbito	(WU <i>et al.</i> , 2013)
22	China	31 (F)	Leucemia linfocítica aguda	Febre, neutropenia e erupções cutâneas avermelhadas	Hemocultura	L-AMB, VRC e tigeciclina	Não identificado	Cura	(YU <i>et al.</i> , 2019).
23	Cingapura	46 (M)	Leucemia mieloide aguda	Febre, neutropenia grave e múltiplas pápulas roxas	Hemocultura	L-AMB	<i>F. solani</i>	Cura	(ANG; CHEW, 2020).
24	Turquia	24 (M)	Leucemia mieloide aguda e transplante com células tronco hematopoéticas	Neutropenia grave, febre e lesões cutâneas papulares	Hemocultura, VITEK e MALDI-TOF	Anfotericina B + VRC	<i>F. solani</i>	Cura	(IRIS <i>et al.</i> , 2016).

(M): Masculino/ (F): Feminino

Fonte: Elaborado pelo autor

Dos 30 casos relatados, seis pacientes não foram identificados em relação ao gênero, porém, naqueles em que houve identificação, foi possível observar uma maior predominância do sexo masculino (14 casos) em relação ao sexo feminino (10 casos). Sobre a idade, a mesma contemplou uma faixa etária ampla, que variou de 7 a 67 anos.

A fusariose pode se tornar invasiva e disseminada principalmente em pacientes com neoplasias hematológicas e receptores de transplante de células hematopoiéticas (TCH) (NUCCI *et al.*, 2013). Portanto, todos os pacientes apresentaram comorbidades, sendo assim, 80% dos casos relataram que os pacientes possuíam algum tipo de leucemia, já os outros 20% se diferenciaram em linfoma folicular, aplasia idiopática de medula óssea, anemia aplásica grave, doença renal terminal, transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH) e paciente HIV positivo.

Em uma série de 38 casos de fusariose ocorridos em um período de 10 anos em um centro de câncer nos EUA, 30 (78,9%) ocorreram em pacientes com leucemia aguda, sendo 23 casos em leucemia mieloide aguda e 7 em leucemia linfóide. A doença ocorreu no contexto do TCH (12 pacientes) ou após quimioterapia (18 pacientes) (NUCCI *et al.*, 2021).

Quanto aos sinais e sintomas, os mais observados foram neutropenia, febre e desenvolvimento de lesões cutâneas com centro necrótico. Em alguns casos ainda se teve a presença de pancitopenia.

Em relação ao diagnóstico, os métodos mais utilizados nos relatos foram os exames histopatológicos de biópsias de pele e as hemoculturas, em mais de 50% dos casos os dois foram utilizados concomitantemente. Em quatro casos ainda foram utilizados cultura em meio Sabouraud, onde é possível observar macroscopicamente uma colônia algodonosa com micélio aéreo branco à roxo e, ainda, microscopia direta.

No artigo 3 e 10, colorações de Grocott e Ácido periódico de Schiff (PAS) revelaram inúmeros vasos capilares com trombos de fibrina contendo numerosas hifas.

Além destes, alguns artigos ainda utilizaram técnicas moleculares, entre elas, MALDI TOF a qual foi utilizada nos artigos 7, 11 e 24 e o PCR, o qual foi utilizado nos artigos 10 e 14. Ainda é possível utilizar a tomografia computadorizada, que devido à

sua sensibilidade, é útil para mostrar a presença de nódulos ou massas pulmonares e levantar suspeita clínica, mas exige que seus resultados sejam complementados com outros estudos (AFARAY *et al.*, 2018). No artigo 17, a tomografia foi realizada e mostrou múltiplos nódulos bilateralmente no pulmão e derrame pleural, levando ao diagnóstico de infecção fúngica.

A realização de dois ou mais métodos diagnósticos se faz extremamente importante, isto porque, como citado no artigo 14, inicialmente a hemocultura apresentou resultado negativo, porém, a biópsia de pele também foi realizada e a amostra de tecido obtida foi posteriormente analisada por PCR panfúngico com resultado positivo e o produto do PCR foi sequenciado, que posteriormente identificou *F. proliferatum*. Porém, as técnicas de PCR e MALDI-TOF não é a realidade da maior parte dos locais de diagnóstico, principalmente os países com menos recursos.

Sobre as espécies, *Fusarium solani* foi a única espécie isolada no Brasil, enquanto que nos outros continentes houve uma diversidade destas, como *F. proliferatum*, *F. fujikuroi*, *F. verticillioides*, *F. petroliphilum* e *F. keratoplasticum*, além de *F. solani*, a qual também foi encontrada nesses continentes. Alguns artigos não identificaram suas espécies. De todas as espécies, *Fusarium solani* ainda foi a espécie mais encontrada, estando presente em 17 casos.

Em um estudo de casos de fusariose, dados epidemiológicos de um hospital universitário na Turquia foram analisados nos últimos 20 anos, o qual demonstrou o aumento dessas infecções, sendo o sendo o complexo *Fusarium solani* o segundo mais encontrado em 42,42 % dos casos neste hospital (DALYAN CILO *et al.*, 2015).

O tratamento foi feito através do uso de antifúngicos, principalmente anfotericina B lipossomal e voriconazol, seja eles em combinação ou em monoterapia. Nos artigos 1 e 2, meropenem e vancomicina foram adicionados ao tratamento. No artigo 13 e 18, caspofungina foi utilizada juntamente com voriconazol e anfotericina B lipossomal. No artigo 17, em um primeiro momento foram utilizados anfotericina B lipossomal e voriconazol, porém, após um período o tratamento foi trocado para voriconazol + terbinafina, onde o paciente evoluiu para cura. No artigo 22, tigeciclina foi adicionada ao tratamento com anfotericina B lipossomal e voriconazol.

Apenas no artigo 20 do Japão houve ressecção cirúrgica, onde o paciente evoluiu para cura. Além desses tratamentos, em 33,33% dos casos, houve uso de

fator estimulador de colônias granulocíticas para encurtar a fase neutropênica. No artigo 4 (caso 2) não foi realizado tratamento, pois o resultado do diagnóstico foi *post-mortem*.

Testes de suscetibilidade foram realizados em quatro dos 30 casos, o artigo 18 demonstra a importância deste, pois o paciente recebeu tratamento com L-AMB e VRC por 10 dias consecutivos e a febre não cessou. Após o resultado do teste de suscetibilidade para *Fusarium keratoplasticum*, o qual revelou uma alta concentração inibitória mínima para antifúngicos azólicos e equinocandinas, a terapia combinada precisou ser alterada para L-AMB e caspofungina e os sintomas de fusariose melhoraram gradualmente, com evolução para cura.

Por fim, dos 30 casos relatados, 19 foram a óbito e 11 foram curados. Em dois casos de óbito, as pacientes interromperam o tratamento ativo e optaram por cuidados paliativos. O tratamento dos pacientes que evoluíram para cura foi realizado com associação de anfotericina B e voriconazol, com exceção do artigo 23 de Cingapura, no qual o paciente fez tratamento apenas com anfotericina B lipossomal.



## 5.1 FUSARIOSE INVASIVA E DISSEMINADA NO BRASIL

### Artigo 1

Silva e colaboradores (2014) relataram o caso de um homem do sexo masculino, 53 anos, admitido no Hospital Sírio-Libanês - São Paulo com diagnóstico de linfoma folicular grau II, o qual foi submetido a transplante autólogo de medula óssea como procedimento terapêutico após recorrência da quimioterapia inicial. Ele havia sido tratado com oito ciclos de rituximab, ciclofosfamida, vincristina e prednisona (R-CVP), seguidos por três ciclos de rituximab, ifosfamida, carboplatina e etoposídeo (R-ICE) e dois ciclos de dose-ajustada etoposídeo, prednisona, vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina mais rituximabe (R-DA-EPOCH). Foi prescrito tratamento antimicrobiano profilático com fluconazol 200 mg. Iniciou com neutropenia no D+1 pós-transplante e apresentou febre no D+3 pós-transplante, seguido de intensa mialgia e lesão cutânea papular com rápida disseminação, sendo que, algumas das lesões evoluíram com isquemia central e necrose. Foi iniciado tratamento antimicrobiano empírico com meropenem, vancomicina e L-AMB. Uma biópsia de pele revelou estruturas de hifas abundantes e as hemoculturas identificaram *Fusarium solani* através da macro e microcultura. Após estes resultados, o paciente foi imediatamente transferido para a Unidade de terapia intensiva (UTI) e VRC IV foi associado à terapia antifúngica. Granulócitos foram transfundidos em dois dias consecutivos sem melhora significativa do quadro clínico. O paciente teve piora da função renal e evoluiu com choque séptico refratário e, apesar de suporte de terapia intensiva, terapia renal substitutiva e ventilação mecânica, evoluiu para parada cardíaca sem resposta quatro dias após a apresentação clínica inicial. O teste de suscetibilidade fúngica realizado pelo método Etest revelou resistência ao fluconazol e suscetibilidade ao VRC e anfotericina (SILVA *et al.*, 2014).

### Artigo 2

Chagas e colaboradores (2020) relataram o caso de uma mulher do sexo feminino, 29 anos, admitida em Hospital terciário - Vitória (ES) devido ao aparecimento de petéquias em membros inferiores há dois meses, associadas a febre. Na admissão, foi diagnosticada com pancitopenia e neutropenia febril grave, sendo assim, iniciou

antibioticoterapia com meropenem e vancomicina. A paciente foi diagnosticada com aplasia idiopática da medula óssea e apesar da antibioticoterapia, continuou apresentando febre persistente. Devido à instabilidade hemodinâmica, foi encaminhada para UTI, sendo indicada anfotericina B, devido à neutropenia febril que não estava sendo responsiva à antibioticoterapia. Após o sétimo dia de internação, a paciente apresentou mácula eritemato-violácea dolorosa em membro superior esquerdo, que após uma semana evoluiu com necrose central. O exame direto do material da lesão cutânea revelou fungos filamentosos e a cultura em meio Sabouraud com cloranfenicol do fragmento de pele e posterior microcultura da colônia evidenciou o crescimento de *Fusarium* spp. Após esses resultados, a anfotericina B foi associada ao VRC e inicialmente a paciente se beneficiou desta combinação. Durante todo o período de neutropenia, o paciente recebeu transfusões e fator estimulador para colônias granulocíticas, mas não apresentou resposta de medula óssea. Após quatro semanas, desenvolveu choque séptico refratário e apesar das medidas de suporte, faleceu 54 dias após a internação (CHAGAS *et al.*, 2020).

### Artigo 3

Hayashida e colaboradores (2017) relataram sobre um estudo realizado com 6 pessoas, média de idade 43 anos, São Paulo, todos os pacientes tinham neoplasia hematológica como comorbidade primária. Dois deles estavam em quimioterapia, todos neutropênicos e submetidos à profilaxia antifúngica quando surgiram lesões cutâneas. Todos apresentavam algum tipo de nódulo eritematoso em membros superiores ou inferiores. Os pacientes fizeram biópsia do tecido cutâneo e todos os casos apresentaram complexo de *Fusarium solani*. O exame anatomopatológico revelou inúmeros vasos capilares com trombos de fibrina contendo numerosas hifas, confirmados pelas colorações de Grocott e PAS. As hemoculturas foram positivas para *Fusarium* spp. nos pacientes 2, 4, 5 e 6. Anfotericina B e VRC foram utilizados em conjunto na maioria dos casos, exceto nos pacientes 4 e 5, que foram tratados com anfotericina B e VRC em monoterapia, respectivamente. Três dos seis pacientes morreram apesar do tratamento, incluindo aqueles que receberam monoterapia. Entre os pacientes que se recuperaram, a média de início da melhora dos sintomas foi de

duas semanas, principalmente considerando febre e lesões cutâneas (HAYASHIDA *et al.*, 2017).

#### **Artigo 4**

##### **CASO 1**

Pereira e colaboradores (2012) relataram o caso de um homem do sexo masculino, 67 anos, São Paulo, admitido com síndrome pancitopênica, cansaço e febre e que foi diagnosticado com leucemia bifenotípica aguda. 14 dias após sua admissão, iniciou quimioterapia por um período de quatro dias. Paciente teve febre e continuou pancitopênico, além disso, queixou-se de cefaleia e pansinusopatia três dias após a admissão e iniciou tratamento antibiótico. A febre persistiu e foi iniciado L-AMB, após três dias do esquema, o paciente desenvolveu múltiplas lesões cutâneas, primeiro nas extremidades e posteriormente se espalhando para o rosto e tronco. Foram observadas lesões difusas e nódulos cutâneos roxos circundados por um anel eritematoso e centros necróticos. No dia seguinte, o paciente apresentou síndrome de insuficiência respiratória e foi transferido para a UTI, onde iniciou ventilação mecânica. No dia seguinte, desenvolveu choque séptico e faleceu. Culturas de duas amostras seriadas de sangue obtidas por via percutânea revelaram a presença de *F. solani* um dia antes e três dias após a administração do L-AMB, assim como a cultura de pele, a qual também foi positiva para *F. solani* (PEREIRA *et al.*, 2012).

##### **CASO 2**

Pereira e colaboradores (2012) relataram o caso de um homem do sexo masculino, 65 anos, São Paulo, diagnosticado com leucemia linfóide crônica. Desenvolveu neutropenia grave e febre persistente. Não foram observadas lesões cutâneas. Iniciou-se cefepima, pois foi encontrado *E. coli* a partir de uma hemocultura, porém a febre do paciente persistiu e ele desenvolveu síndrome de insuficiência respiratória e foi transferido para a UTI. Passou cinco dias na UTI, onde desenvolveu choque séptico e faleceu. *F. solani* foi identificado em hemocultura, mas, como o diagnóstico foi *post-mortem*, não foram administrados antifúngicos (PEREIRA *et al.*, 2012).

## 5.2 FUSARIOSE INVASIVA E DISSEMINADA NO MUNDO

### 5.2.1 Países da América

#### 5.2.1.1 Peru

##### **Artigo 5**

Afaray e colaboradores (2018) relataram o caso de uma mulher do sexo feminino, 19 anos, internada no Hospital Nacional Guillermo Almenara - Peru, com astenia, hiporexia, palidez e equimoses. Foi diagnosticada com leucemia mieloide aguda (LMA) e recebeu quimioterapia de indução. Devido a uma instabilidade hemodinâmica e neutropenia profunda foram iniciados ceftazidima/amicacina no quarto dia pós quimioterapia de indução. Apresentou neutropenia febril persistente, necessitando de troca para imipenem/vancomicina. Hemoculturas, culturas de urina e triagem de galactomanana foram negativos. No sétimo dia pós quimioterapia de indução, surgiram lesões cutâneas múltiplas, dolorosas, nodulares, eritematosas, algumas com centro necrótico, na face, tronco e extremidades. No dia 17 pós quimioterapia de indução, foi relatada hemocultura positiva para *Fusarium* sp., (amostra colhida no dia 11 pós quimioterapia) e iniciou complexo lipídico de anfotericina B, mas a paciente faleceu no mesmo dia (AFARAY *et al.*, 2018).

#### 5.2.1.2 Chile

##### **Artigo 6**

Olivares; Lupi; Diaz (2018) relataram o caso de um homem do sexo masculino, 16 anos, Chile, diagnosticado com leucemia linfoblástica aguda recidivante em 2004. Iniciou quimioterapia de resgate evoluindo com aplasia de medula óssea e neutropenia febril grave. Foi realizada hemocultura e iniciado tratamento com imipenem e vancomicina. As hemoculturas foram negativas. Dez dias após o início da quimioterapia, surgiram múltiplas lesões cutâneas do tipo ectima gangrenoso na face, tronco e extremidades, então anfotericina B desoxicolato foi adicionado ao tratamento. Apesar dos medicamentos, o paciente continuou com febre e as lesões cutâneas evoluíram para mialgias e artralguas graves (dia 27). Novas hemoculturas foram solicitadas juntamente com biópsia. No dia 35, duas hemoculturas tornaram-se

positivas para *Fusarium* spp. que depois foram identificados como *Fusarium verticillioides* devido às suas características micro e macroscópicas. A identificação foi baseada no rápido crescimento da colônia com abundante micélio aéreo branco e roxo. O exame microscópico revelou conidióforos surgindo lateralmente das hifas, escassamente ramificados, monofiádílicos. Macroconídios delicados, finos e septados também foram observados juntamente com microconídios ovoides oriundos de mono fiáides em cadeias. Devido à identificação de *F. verticillioides* como agente e a ausência de resposta à anfotericina B, optou-se por aumentar a dose e associá-la com voriconazol. Após iniciar a terapia combinada, observou-se uma resposta favorável e rápida, com diminuição significativa das mialgias e artralgias e desaparecimento da febre. Durante todo o período de neutropenia, o paciente recebeu fator estimulador de colônias granulocíticas. Devido a uma boa resposta do tratamento, optou-se por interromper o uso de anfotericina B e manter somente o uso de voriconazol oral (2x ao dia). Quatro dias após a suspensão da anfotericina B, houve reaparecimento de febre e novas lesões cutâneas. Diante disso, a anfotericina B foi reiniciada, o que fez a febre baixar novamente e as lesões cutâneas pararam de aparecer. Logo após, o tratamento com anfotericina B foi descontinuado definitivamente e o paciente permaneceu sem sintomas. Ele recebeu alta no dia 73 pós quimioterapia, com voriconazol oral (2x ao dia), porém depois de três semanas precisou suspender o tratamento devido à recorrência de sua leucemia. O paciente faleceu dois meses depois por hemorragia subaracnóidea (OLIVARES; LUPI; DIAZ, 2018).

### 5.2.1.3 Estados Unidos

#### **Artigo 7**

Dehal; Quimby (2019) relataram o caso de uma mulher do sexo feminino, 67 anos, Omaha - EUA, com histórico médico pregresso de hipertensão, valvopatia e dislipidemia apresentou sintomas como: fadiga, dispneia, diminuição do apetite e icterícia. Havia evidência laboratorial de anemia hemolítica e trombocitopenia. Foi realizada uma biópsia de medula óssea, a qual foi compatível com LMA com alterações mielodisplásicas. Iniciou quimioterapia e durante o procedimento estava em profilaxia antimicrobiana com posaconazol, levofloxacina e aciclovir. Ela tolerou bem a quimioterapia de indução, e no dia 14 sua medula óssea não mostrou evidência

de malignidade residual. Porém, desenvolveu febre neutropênica e foi encontrado *Streptococcus pneumoniae*. Nove meses após o diagnóstico, ocorreu uma recaída de LMA e ela desenvolveu neutropenia profunda, neste período sua profilaxia era trimetoprim-sulfametoxazol, levofloxacina e aciclovir. Duas semanas após o início desta terapia, ela notou algumas lesões indolores, não pruriginosas, eritematosas, levemente elevadas nos braços e pernas, os quais permaneceram assintomáticos, mas tornaram-se mais escuros e cresceram em tamanho. O exame físico revelou um total de onze lesões cutâneas nodulares indolores em todas as extremidades e no tronco. Com a biópsia mostrando elementos fúngicos, VRC foi adicionado ao esquema antibiótico para melhor cobertura e a hemocultura de rotina tornou-se positiva aos quatro dias de incubação, que foi identificada como espécie de *Fusarium*. Na cultura de biópsia de pele cresceu o mesmo organismo. O isolado foi enviado para um laboratório de referência para teste de sensibilidade e identificado como complexo *Fusarium fujikuroi* via dessorção a laser/ionização-tempo de voo (MALDI-TOF). Por fim, ela optou por interromper o tratamento ativo, fez a transição para cuidados paliativos e faleceu duas semanas após a admissão no hospital (DEHAL; QUIMBY, 2019).

### **Artigo 8**

Esnakula; Summers; Naab (2013) relataram o caso de um homem do sexo masculino, 44 anos, EUA, HIV positivo, com história médica pregressa de AIDS, doença renal terminal dependente de diálise devido a nefropatia associada ao HIV, hepatite C crônica e distúrbio convulsivo foi admitido com queixa principal de diarreia intratável com duração de um mês. Foi diagnosticado com Citomegalovírus e começou tratamento, além disso, a Terapia Antirretroviral Altamente Ativa (HAART) também foi iniciada pela primeira vez. Durante o período no hospital, a diarreia cessou, porém ele desenvolveu febre persistente. Foi diagnosticado com pneumonia adquirida no hospital. O paciente posteriormente desenvolveu hipóxia grave exigindo intubação e admissão na unidade de terapia intensiva médica. As hemoculturas colhidas foram positivas após três dias de incubação e a coloração de Gram das culturas revelou hifas septadas com ramificações ocasionais em ângulo estreito. Além disso, uma colônia algodoadada de cor creme cresceu após quatro dias em ágar Sabouraud dextrose sem cicloheximida. O paciente foi diagnosticado com fungemia e foi tratado

com anfotericina B desoxicolato. O exame microscópico da colônia revelou hifas septadas e hialinas com numerosos clamidoconídios de paredes espessas lisas intercaladas dispostas isoladamente e em pares. Com base nessas características morfológicas, a morfologia colonial foi consistente com *Fusarium solani*. Um cateter venoso central foi removido por suspeita de ser a fonte de infecção. O paciente desenvolveu coagulação intravascular disseminada e faleceu seis semanas após a admissão (ESNAKULA; SUMMERS; NAAB, 2013).

### **Artigo 9**

West e colaboradores (2017) relataram o caso de uma mulher do sexo feminino, 61 anos, EUA, que foi hospitalizada com febre no dia 176 após um transplante de células tronco não relacionados para LMA. Ela teve uma recaída no dia 56 e recebeu uma segunda infusão de doador. Fez tratamento com daptomicina devido a presença de *Enterococcus* resistente à vancomicina. Dois dias após completar o tratamento, a paciente foi transferida para a UTI pois desenvolveu bolhas hemorrágicas na coxa direita. Hemocultura e biópsia de pele foram realizadas. Foi iniciado L-AMB e as hemoculturas foram positivas para fungo, então adicionou-se VRC e mesmo assim as hemoculturas permaneceram positivas. O organismo foi identificado como *Fusarium proliferatum* por características morfológicas e pelo sequenciamento da região espaçadora transcrita interna do rDNA e do gene rpb2. No 39º dia de internação, a paciente optou apenas por medidas de conforto e o tratamento antifúngico foi interrompido. Ela faleceu no dia 40 (192 de transplante) (WEST *et al.*, 2017).

#### **5.2.1.4 México**

### **Artigo 10**

Ocampo-garza e colaboradores (2015) relataram o caso de um homem do sexo masculino, 46 anos, México, diagnosticado com leucemia linfoblástica aguda diagnosticada há um mês, em tratamento quimioterápico. Foi admitido em emergência devido a mal estar e febre, e a neutropenia febril foi diagnosticada. Foram iniciados então tratamento com imipenem e vancomicina. Uma semana antes de ser admitido no hospital, caiu sobre o joelho e desenvolveu um nódulo violáceo assintomático. Dois

dias depois, desenvolveu outras lesões disseminadas em face, tronco, braços e pernas, sendo que, alguns deles estavam ulcerados e cobertos por crostas necróticas. Foi realizada biópsia de pele, a qual mostrou infiltrado linfo-histiocitário com trombose, e a coloração PAS e Grocott revelou a presença de estruturas fúngicas filamentosas dentro dos espaços vasculares. De acordo com esses achados, suspeitou-se de aspergilose disseminada e foi iniciado tratamento com anfotericina B desoxicolato. Quatro dias depois, ele desenvolveu pneumonia e broncoscopia e culturas foram realizadas. *Fusarium* spp. foi isolado da pele e posteriormente de culturas de tecido pulmonar (*Fusarium solani* foi identificado por PCR). O paciente ainda teve diagnóstico de endoftalmite endógena bilateral devido a *Fusarium* spp e foi feito tratamento com anfotericina B tópica, porém ocorreu piora progressiva do olho, o que levou à perda total da visão. Com base nos achados, fusariose disseminada foi diagnosticada e anfotericina B desoxicolato foi administrada por um mês. Suas lesões cutâneas e pulmonares foram resolvidas dentro de duas semanas após a resolução da neutropenia. Ele foi dispensado do hospital com uso de voriconazol e teve acompanhamento por oito meses, período durante o qual não teve recidiva. Ele continuou a quimioterapia para sua leucemia linfoblástica aguda (OCAMPO-GARZA *et al.*, 2015).

## 5.2.2 Países da Europa

### 5.2.2.1 Bélgica

#### Artigo 11

Verbeke e colaboradores (2020) relataram o caso de um homem do sexo masculino, 29 anos, Bélgica, sem histórico médico significativo, foi admitido em hospital com sudorese noturna e anorexia. Houve uma suspeita de LMA e a quimioterapia de indução foi iniciada com daunorrubicina e citarabina. Logo após a quimioterapia, o paciente foi encaminhado para UTI devido a febre e instabilidade hemodinâmica e iniciou-se meropenem juntamente com vancomicina. Uma segunda indução foi iniciada. Após 20 dias de neutropenia profunda, o paciente apresentou três pequenas lesões de pele em ambas as pernas. Após 16 dias da segunda indução, o exame microscópico detectou hifas septadas sugestivas de *Fusarium* spp. Macroscopicamente, a cultura em ágar Sabouraud desenvolveu uma colônia



algodonosa com micélio aéreo branco à roxo. MALDI-TOF identificou os espectros correspondentes ao de *Fusarium musae* (espécies pertencentes ao complexo de espécies do *Fusarium fujikuroi*). A trombopenia do paciente não permitiu a biópsia das lesões cutâneas mencionadas anteriormente. A terapia com L-AMB e VRC IV foram iniciados. Além disso, o fator estimulador de colônias de granulócitos foi adicionado para encurtar a fase neutropênica, mas mesmo, assim a febre persistiu por 14 dias. No dia 25 após a segunda indução, houve recuperação da neutropenia. O paciente recebeu alta definitiva da UTI oito dias depois, com evolução clínica. A vancomicina e o meropenem foram interrompidos. Dois dias após a alta (10 dias após a recuperação nas contagens de neutrófilos), surgiram várias lesões cutâneas, começando nas pernas e se espalhando para as extremidades superiores, as quais exibiam centros necróticos circundados por eritema espalhado. Foi realizado um sequenciamento da região do rDNA fúngico o qual demonstrou que o isolado era *Fusarium fujikuroi*. Após 26 dias de terapia antifúngica combinada, o VRC oral foi continuado em monoterapia. O paciente recebeu alta hospitalar por duas semanas antes do início da primeira consolidação (VERBEKE *et al.*, 2020).

#### 5.2.2.2 Itália

##### **Artigo 12**

Délia e colaboradores (2016) relataram o caso de um homem do sexo masculino, 44 anos, encaminhado a Unidade Hematológica de Policlínico, Bari - Itália com fadiga e perda de peso. Na admissão, apresentou anemia grave e diagnóstico de LMA e foi prontamente submetido a quimioterapia de indução de remissão por sete dias e logo após uma quimioterapia de reindução. Aos, respectivamente, 40 e 12 dias do início do protocolo quimioterápico de indução e reindução da remissão, apresentou neutropenia profunda e febre alta. No diagnóstico, a subcultura do caldo de cultura de sangue em ágar Sabouraud dextrose produziu uma colônia fúngica de crescimento rápido após três dias de incubação. A cor anverso e reverso era branca com uma textura algodoadada. Foi realizada uma coloração de algodão azul-lactofenol. Na observação microscópica, hifas septadas hialinas típicas e macroconídios multicelulares hialinos com dois a cinco septos, em forma de banana, o qual foi

identificado como *Fusarium solani* por métodos moleculares. O exame microscópico de uma biópsia de pele mostrou a presença de elementos de hifas, e um molde com as mesmas características do *Fusarium*. O paciente evoluiu para lesões cutâneas com escurecimento central por isquemia e necrose. Foram realizados testes de suscetibilidade antifúngica, porém só ficariam prontos após 20 dias, então foram utilizados: L-AMB e VRC. Após 28 dias de tratamento, houve desaparecimento das manifestações cutâneas. O paciente recebeu alta com VRC oral e melhora do quadro clínico (resolução das lesões cutâneas e negatividade da hemocultura) apesar da LMA refratária. Após 28 dias de terapia combinada e 23 dias de VRC oral, a paciente foi submetida à quimioterapia, mantendo VRC oral. Após 13 dias, a neutropenia febril apareceu juntamente com manifestações cutâneas. A L-AMB foi novamente iniciada e o VRC passou para administração parenteral. Após nove dias, seu quadro clínico piorou rapidamente com comprometimento pulmonar grave e ela necessitou de ventilação não invasiva. O paciente foi transferido para a UTI por insuficiência respiratória grave, vindo a falecer após um dia (DÉLIA *et al.*, 2016).

### 5.2.2.3 Espanha

#### Artigo 13

Morel e colaboradores (2013) relataram o caso de uma mulher do sexo feminino, 13 anos, Espanha, diagnosticada com leucemia linfóide aguda, recebeu transplante alogênico de células hematopoiéticas após sua segunda recaída com doença do sistema nervoso central e medula óssea. A paciente apresentava lesões cutâneas no tronco e extremidades, além de múltiplas erosões na mucosa oral. Exame físico mostrou pápulas eritematosas. Mais tarde, ela desenvolveu vesículas, necrose e úlceras com halos eritematosos rosa. A paciente ainda estava sendo tratada para pneumonia com meropenem e vancomicina, porém, sem resposta. Tomografia computadorizada mostrou consolidação pulmonar bilateral com achados inespecíficos. A histologia revelou trombos na maioria de seus vasos, os quais eram compostos por grandes hifas fúngicas ramificadas, confirmadas pela coloração com ácido periódico de Schiff. *Fusarium solani* foi isolado na cultura. A paciente apresentou piora apesar do tratamento antifúngico, tendo recebido L-AMB como tratamento empírico e caspofungina alguns dias depois, quando não houve resposta à terapia

inicial. Após receber os resultados da biópsia e identificação microbiológica de *Fusarium* spp, VRC foi adicionado ao tratamento antifúngico, mas ela não melhorou e faleceu na semana seguinte (MOREL *et al.*, 2013).

#### 5.2.2.4 República Tcheca

##### **Artigo 14**

Ricna e colaboradores (2016) relataram o caso de um homem do sexo masculino, 21 anos, República Tcheca, diagnosticado com anemia aplásica grave. O paciente sofria de neutropenia febril devido ao alto risco de adquirir doença fúngica invasiva, o seu tratamento consistiu em cotrimoxazol, ciprofloxacina e posaconazol. Mesmo assim, o paciente apresentou novos episódios de neutropenia febril e foi internado. Hemocultura negativa. Iniciado tratamento com cefepima e amicacina. Erupções maculopapular apareceram em seu rosto, peito, canelas e antebraços. Uma das lesões em seu antebraço foi biopsiada e o exame histopatológico do tecido revelou hifas fúngicas septadas, mas nenhuma cultura foi realizada. A amostra de tecido obtida durante a biópsia foi posteriormente analisada por PCR panfúngico com resultado positivo e o produto do PCR foi sequenciado. *F. proliferatum* foi identificado. A terapia antifúngica foi alterada para complexo lipídico de anfotericina B. O quadro clínico do paciente demonstrou uma melhora e a febre desapareceu. Após três semanas, a terapia com o complexo lipídico de anfotericina B foi descontinuada e iniciado VRC oral com o objetivo de proteger os rins. Apesar disso, o quadro do paciente piorou e as lesões cutâneas progrediram. O paciente ainda estava pancitopênico e havia uma baixa chance de terapia bem-sucedida, então um transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) foi indicado. Logo após, o paciente apresentou instabilidade hemodinâmica com sinais de insuficiência respiratória. Ele também apresentou positividade para uma espécie de *Aspergillus*. Apesar de adicionar imediatamente VOR intravenoso e até mesmo transfusões de granulócitos, o estado clínico do paciente deteriorou-se rapidamente e ele faleceu devido a falência de múltiplos órgãos (RICNA *et al.*, 2016).

#### 5.2.2.5 Inglaterra

##### **Artigo 15**

Mehta; Bellam (2014) relataram o caso de uma mulher do sexo feminino, 20 anos, Birmingham - Inglaterra, diagnosticada com LMA. Iniciou tratamento de indução. No oitavo dia, desenvolveu febre neutropênica e iniciou com antibiótico. No décimo dia, quando estava gravemente neutropênica, desenvolveu um nódulo na perna esquerda, que rapidamente evoluiu com escurecimento central com prurido. Logo após, desenvolveu uma erupção cutânea difusa nas extremidades, abdômen e tronco. Ela também desenvolveu um estado mental alterado e foi encontrado lesões hiperintensas no tálamo esquerdo, cerebelar e lobo parietal posterior esquerdo. A biópsia da erupção foi feita, a qual revelou fungo angioinvasivo na derme com morfologia mais consistente com *Fusarium*. Mais tarde, hemoculturas foram positivas para espécies de *Fusarium*. Ela começou a tratar com anfotericina B, mas desenvolveu hidrocefalia obstrutiva e acabou falecendo devido a uma hemorragia cerebral no dia 13 da terapia de indução (MEHTA; BELLAM, 2014).

#### 5.2.2.6 França

##### **Artigo 16**

Dony e colaboradores (2013) relataram o caso de uma mulher do sexo feminino, 55 anos, França, diagnosticada com LMA. Após quimioterapia de indução, teve neutropenia e desenvolveu febre e nódulos subcutâneos dolorosos. Biópsia de pele e hemoculturas foram realizadas, as quais foram positivas para *Fusarium* spp. L-AMB e VRC foram iniciados e os nódulos subcutâneos desapareceram gradualmente. Dois meses depois, suspeitou-se de síndrome inflamatória de reconstituição imune, pois durante a recuperação os nódulos subcutâneos reapareceram, porém sem presença de *Fusarium* spp. em cultura a partir de biópsia de pele, bem como elementos miceliais em histopatologia. A tomografia revelou fixação significativa ao redor da aorta terminal associada a aneurisma à altura, com isso, foi realizada a correção cirúrgica aberta com aloenxerto criopreservado. *Fusarium* spp. cresceu a partir de amostras per operatórias e apesar da terapia antifúngica e o paciente morreu um mês depois devido à recidiva da LMA (DONY et al., 2013).

## 5.2.3 Países da Ásia

### 5.2.3.1 Japão

#### Artigo 17

Inano e colaboradores (2013) relataram o caso de um homem do sexo masculino, 65 anos, Japão, que foi admitido no Hospital com pancitopenia e teve diagnóstico de LMA. Iniciou quimioterapia de indução com idarrubicina e citarabina. Ele deixou o hospital contra orientação médica no dia 11 do início da terapia, mas retornou no dia 14 por conta do aparecimento de um nódulo eritematoso doloroso com centro necrótico no membro inferior esquerdo, acompanhado de pico de febre e tosse seca. Foi tratado com piperacilina/tazobactam sob o diagnóstico de celulite, mas os sintomas persistiram por uma semana. No dia 21 foi realizada uma biópsia do nódulo cutâneo e a microscopia direta detectou fungos filamentosos na derme. A TC realizada no dia 23 mostrou múltiplos nódulos bilateralmente no pulmão e derrame pleural, levando ao diagnóstico de infecção fúngica. No dia 23, iniciou-se L-AMB associada ao suporte de fator estimulador de granulócitos na dose de 2,5 mg/kg/dia, aumentando gradativamente para 5mg/kg/dia, mas uma hipocalcemia incontrolável e a fadiga geral impediu uma nova escalada. No dia 35, febre alta e tosse voltaram apesar da recuperação da contagem de neutrófilos, e L-AMB foi trocado para VRC. No dia 43, *Fusarium* foi isolado da cultura da lesão da perna e foi posteriormente confirmado pela correspondência do gene EF-1 alfa com o do gene *F. solani*. L-AMB e VRC administrados em combinação eliminaram a febre transitoriamente. O L-AMB demonstrou efeitos adversos, então iniciou-se a terapia combinada entre VRC e terbinafina (TRB) e sua condição melhorou. A saúde do paciente continuou boa ao longo de quatro meses de acompanhamento, sem recidiva de fusariose ou LMA (INANO *et al.*, 2013).

#### Artigo 18

Uemura e colaboradores (2018) relataram o caso de uma mulher do sexo feminino, 10 anos, Japão, admitida em hospital devido a uma febre persistente. Diagnosticada com leucemia linfoblástica aguda (LLA) precursora B. Ela foi tratada com quimioterapia e após terapia de indução, a remissão completa foi alcançada. Durante um período neutropênico, fez terapia de intensificação precoce com

ciclofosfamida, citarabina, L-asparaginase e 6-mercaptopurina, porém desenvolveu febre alta e bolhas no couro cabeludo e membros. Mesmo com antibióticos de amplo espectro e com suporte de fator estimulante de colônia de granulócitos, sua febre não diminuiu. As lesões cutâneas espalharam-se por todo o corpo e desenvolveram-se crostas necróticas centrais. *Fusarium keratoplasticum* (complexo de espécies de *Fusarium solani*) foi isolado da cultura de lesão de pele, mas não da hemocultura. Com base no diagnóstico de fusariose disseminada, L-AMB e VRC foram adicionados como terapia combinada. Apesar da administração de L-AMB e VRC por 10 dias e recuperação concomitante da contagem de neutrófilos, a febre não cessou. O teste de suscetibilidade para *Fusarium keratoplasticum* revelou alta concentração inibitória mínima para antifúngicos azólicos e equinocandinas e a terapia combinada foi alterada para L-AMB e caspofungina (CPFG) após a administração de L-AMB + VRC por 21 dias. Os sintomas da fusariose melhoraram gradualmente. O tratamento da LLA foi reiniciado após dois meses de interrupção. Como a infecção por *Fusarium* parecia não estar totalmente controlada, a quimioterapia de reindução intensiva parecia ser de alto risco para recorrência da fusariose. Portanto, a terapia de manutenção foi iniciada após a terapia de consolidação em vez da terapia de reindução. Durante esse período, a combinação de L-AMB + CPFG foi alterada para monoterapia com VRC devido aos efeitos adversos do L-AMB. A terapia combinada de L-AMB + CPFG foi administrada por um total de 110 dias. No entanto, quatro meses após o início da terapia de manutenção, ocorreu uma recaída isolada de LLA no sistema nervoso central. A paciente obteve uma segunda remissão completa com quimioterapia intensiva juntamente com a administração de VRC sem recorrência da fusariose. Posteriormente, ela foi submetida a transplante de células-tronco de sangue periférico. O enxerto de neutrófilos foi alcançado precocemente sem recorrência de fusariose. Manteve remissão completa sem recidiva de fusariose durante os 10 meses de seguimento (UEMURA *et al.*, 2018).

## Artigo 19

Hoshino e colaboradores (2020) relataram o caso de um homem do sexo masculino, 7 anos, Japão, recebeu TCTH devido a uma neutropenia grave congênita aos três anos de idade, foi submetido a um segundo TCTH alogênico por conta de aplasia. O paciente tinha histórico de infecção por *Fusarium* na corrente sanguínea

relacionada ao cateter aos seis anos de idade. Devido a indisponibilidade de um doador compatível, o paciente recebeu um enxerto de medula óssea não manipulado de seu pai haploidêntico. Utilizado micafungina para profilaxia da infecção fúngica. O paciente apresentou pápulas eritematosas na perna esquerda no dia 10 após TCTH. Apesar da recuperação da neutropenia e administração de antibióticos, desenvolveram-se lesões cutâneas na face, tronco e extremidades, com necrose e ulceração central na perna esquerda. Culturas e exames patológicos do tecido cutâneo revelaram *Fusarium petroliphilum*. No dia 40, evoluiu com falência secundária do enxerto, seguida de febre e nódulos pulmonares, revelados por tomografia computadorizada, sendo positivo para *F. petroliphilum* em hemoculturas. Foi realizado tratamento com anfotericina B lipossomal e VRC, porém não houve melhora e ele morreu de falência múltipla de órgãos no dia 50 (HOSHINO *et al.*, 2020).

### 5.2.3.2 China

#### **Artigo 20**

Yao e colaboradores (2021) relataram o caso de um homem do sexo masculino, 19 anos, China, admitido em hospital após apresentar edema da glândula parótida e linfadenopatia superficial por duas semanas. Diagnosticado com leucemia linfocítica B aguda. Começou a quimioterapia e atingiu a remissão completa. Seu principal efeito adverso foi a mielossupressão. Ele recebeu injeções regulares de fator estimulador de colônia de granulócitos. Cinco meses depois, apresentou febre sem remissão durante o quinto ciclo de tratamento. O paciente estava com *Klebsiella pneumoniae* e realizou tratamento, porém ainda apresentava febre intermitente. Considerando a grande possibilidade de infecção fúngica neste paciente, iniciou terapia antifúngica profilática com caspofungina. Vinte e cinco dias depois, ele desenvolveu múltiplas lesões cutâneas, incluindo nódulos dolorosos ulcerados com centro necrótico do pescoço direito, panturrilha direita e escroto esquerdo. O resultado da hemocultura apresentou-se negativo. Ao mesmo tempo, foi submetido à ressecção cirúrgica de tecidos de pele infectados. Além disso, as lesões em seu pescoço e escroto foram submetidas a exame anatomopatológico e cultura microbiana, e os resultados foram positivos para *Fusarium* spp. O paciente foi tratado com VRC e L-AMB. Sua febre desapareceu no segundo dia de tratamento. No sexto dia de tratamento antifúngico,

o paciente desenvolveu dor no globo ocular esquerdo e hemorragia conjuntival com visão turva. O *Fusarium* foi cultivado a partir do fluido de drenagem vítreo do globo ocular esquerdo e colírios locais de L-AMB foram adicionados ao tratamento, porém, a dor piorou e o paciente sofreu uma cegueira gradual. No dia 18 de tratamento antifúngico, apresentou dor na articulação do joelho direito, e a ultrassonografia mostrou derrame articular do joelho. Realizou-se punção articular e houve uma extração de 70 mL de líquido amarelo turvo, o fungo isolado foi *Fusarium*. Feito tratamento com L-AMB. O paciente não apresentou recorrência após três meses de acompanhamento (YAO *et al.*, 2021).

### **Artigo 21**

Wu e colaboradores (2013) relataram o caso de uma mulher do sexo feminino, 23 anos, Taiwan - China, apresentou febre, dispneia de esforço e membros machucados. Diagnosticada com LMA. Recebeu quimioterapia de indução com idarrubicina e citarabina, juntamente com cefepima. A febre diminuiu. O tratamento com posaconazol foi iniciado no primeiro dia de quimioterapia como terapia antifúngica. No dia nove a febre voltou e foram utilizados imipenem/cilastatina e vancomicina. No entanto, a febre continuou e múltiplas pápulas eritematosas dolorosas com necrose central apareceram nos membros inferiores da paciente, que rapidamente se espalharam para as áreas do tronco, membros superiores e couro cabeludo. Além disso, placas esbranquiçadas foram encontradas no palato mole e na conjuntiva. A biópsia de pele revelou numerosas hifas fúngicas reveladas pela coloração com prata de metenamina de Gomori. Culturas de sangue e lesões de pele produziram espécies de *Fusarium*. Ao invés de posaconazol, a anfotericina B passou a ser utilizada. *Fusarium solani* foi identificado por morfologia microscópica e confirmado por métodos baseados em reação em cadeia da polimerase visando o fator de alongamento alfa e espaçadores transcritos internos. Após o uso de anfotericina, a febre diminuiu e as lesões se resolveram gradualmente. As próximas culturas realizadas foram negativas para *Fusarium*. Apesar da sua melhora em relação à fusariose disseminada, a paciente faleceu no dia 78 devido a LMA refratária (WU *et al.*, 2013)

### **Artigo 22**



Yu e colaboradores (2019) relataram o caso de uma mulher do sexo feminino, 31 anos, China, admitida em hospital com tontura e equimose em 2017. Diagnosticada com leucemia linfocítica aguda. Recebeu quimioterapia de indução juntamente com VRC via oral para prevenir infecções fúngicas. Quatro dias após o início da quimioterapia de indução, a paciente apresentou febre e neutropenia. Hemocultura realizada com resultado negativo. No dia sete, desenvolveu febre alta com calafrios, erupções cutâneas avermelhadas apareceram em ambas as pernas e a neutropenia continuou. Hemocultura realizada novamente com resultado negativo. Paciente fez uso de imipenem e teicoplanina. Fator estimulador de colônia de granulócitos foi administrado. No dia onze, o centro das pápulas começou a apresentar necrose central com leve prurido, as quais posteriormente evoluíram para pústulas. Realizada nova hemocultura. No dia vinte, a hemocultura que foi realizada no dia onze mostrou crescimento de *Fusarium*. Foi iniciada terapia antifúngica com L-AMB. Após duas semanas de tratamento com L-AMB, VRC e tigeciclina, as pápulas se recuperaram gradualmente. Ela recebeu L-AMB combinado com VRC por 6 semanas e interrompeu a terapia antifúngica após resultado negativo da hemocultura e exame de biópsia das lesões cutâneas. No dia 64, as pápulas cicatrizaram. A data final do acompanhamento foi em dezembro de 2018, a paciente estava viva e sem manifestações sintomáticas (YU *et al.*, 2019).

### 5.2.3.3 Cingapura

#### **Artigo 23**

Ang; Chew (2020) relataram o caso de um homem do sexo masculino, 46 anos, Cingapura, com diagnóstico de LMA foi admitido para quimioterapia. Teve febre e desenvolveu neutropenia prolongada grave, mesmo fazendo uso de meropenem. Além disso, desenvolveu múltiplas pápulas roxas no rosto, tronco e membros inferiores. Hemocultura foi realizada com resultado positivo e a coloração direta de Gram revelou estruturas de hifas, que foram inicialmente interpretadas erroneamente como pseudohifas devido à candidemia. O paciente também evoluiu com piora da sinusite. A tomografia computadorizada da cavidade nasal e seios da face demonstrou pansinusite. Ele foi submetido a desbridamento urgente do seio e notou-se extensa necrose do tecido nasossinusal. A coloração Calcofluor White da biópsia demonstrou

hifas septadas inespecíficas, posteriormente confirmadas como complexo de *Fusarium solani*. Apesar da administração diária do fator estimulador de colônias de granulócitos, o paciente ainda permaneceu gravemente neutropênico por mais duas semanas. O paciente foi inicialmente tratado com L-AMB. As hemoculturas foram negativas a partir da recuperação de neutrófilos (dia 12) e ele acabou recebendo alta após um mês de tratamento com anfotericina B intravenosa (ANG; CHEW, 2020).

#### 5.2.3.4 Turquia

##### **Artigo 24**

Iris e colaboradores (2016) relataram o caso de um homem do sexo masculino, 24 anos, Turquia, submetido TCTH. Diagnosticado com LMA. Vinte e um meses após o TCTH apresentou recidiva extramedular com massa sobre o úmero, ele recebeu radioterapia e tratamento, porém quatro meses depois ocorreu recidiva medular. Quando foi internado devido a recidiva, recebeu clofarabina com ARA-C, que ocasionou neutropenia grave e febre. Foi iniciado a piperacilina-tazobactam, porém após três dias ele ainda estava febril e neutropênico, então o tratamento foi alterado para meropenem e dois dias depois foi adicionado amicacina. Devido a hipotensão, adicionou-se vancomicina. De acordo com os achados da tomografia computadorizada de tórax que mostrou nódulo na base do pulmão esquerdo e sinusite esfenoidal, anfotericina B lipossomal foi adicionada empiricamente ao seu tratamento. Logo após, surgiram lesões cutâneas papulares e nodulares em face, cabeça, braços, pernas, pés e tronco anteroposterior. Algumas dessas pápulas apresentavam necrose central e formação de escaras nos pés, além de serem extremamente dolorosas. As hemoculturas revelaram *Fusarium solani* pelo sistema VITEK e MALDI-TOF. Biópsias não foram realizadas. O diagnóstico da infecção disseminada por *Fusarium* foi confirmado e então o VRC foi adicionado à terapia antifúngica. Cinco dias depois, as lesões cutâneas começaram a desaparecer e, no sexto dia de terapia antifúngica combinada, a febre desapareceu. Ele estava neutropênico na época e os níveis de neutrófilos foram resolvidos cinco dias depois, quando ele estava afebril. O tratamento antifúngico parenteral foi mantido por 21 dias e o paciente recebeu alta em tratamento com voriconazol oral. Após terapia antifúngica combinada, as hemoculturas obtidas no quinto dia foram negativas (IRIS *et al.*, 2016).

## 6 CONCLUSÃO

A análise dos artigos sugere que, os pacientes com neoplasias hematológicas foram os mais afetados, sendo sugestivo de um fator determinante na contribuição para a ocorrência da forma invasiva e disseminada da doença, bem como sua alta taxa de mortalidade. Portanto, isto demonstra um desafio, e por isso, pesquisas são necessárias para se conhecer melhor os fatores envolvidos no risco de maior desenvolvimento da doença, para se realizar uma melhor prevenção desta infecção. É necessário que as medidas diagnósticas sejam realizadas de forma imediata devido a alta resistência do *Fusarium* aos medicamentos antifúngicos. De certa forma, o tratamento para fusariose ainda permanece desafiador, sendo assim, testes de suscetibilidade auxiliam nas melhores escolhas para uma terapia medicamentosa de melhor qualidade. Além disso, se faz necessário a realização de estudos para a descoberta de novas classes de medicamentos antifúngicos mais eficientes a fim de reduzir a sua mortalidade. Esta revisão bibliográfica proporcionará um melhor entendimento sobre esse fungo e sua doença associada e contribuirá para o conhecimento dos profissionais de saúde, como os farmacêuticos.

## REFERÊNCIAS

ANG, A.; CHEW, K. L. Disseminated *Fusarium solani* complex infection. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 26, n. 12, p. 1636-1637, 2020.

ANVISA. Microbiologia Clínica para o Controle de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde. **Agência Nacional De Vigilância Sanitária**, v.9, p. 1-150, 2013.

ARCOBELLO, Jonathan T.; REVANKAR, Sanjay G. Phaeohyphomycosis. In: **Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine**. Thieme Medical Publishers, 2020. p. 131-140.

AVELINO-SILVA, Vivian lida *et al.* Disseminated *Fusarium* infection in autologous stem cell transplant recipient. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 19, p. 90-93, 2014.

BATISTA, Bruna Gerardon *et al.* Human fusariosis: An emerging infection that is difficult to treat. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 53, 2020.

CHAGAS, Danielle Ferreira *et al.* Disseminated fusariosis in a patient with bone marrow aplasia. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 95, p. 609-614, 2020.

DALYAN CILO, B. *et al.* Emergence of fusarioses in a university hospital in Turkey during a 20-year period. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, v. 34, n. 8, p. 1683-1691, 2015.

DEHAL, Navdeep; QUIMBY, David. Disseminated fusariosis in a patient with acute myeloid leukemia: a case report. **Cureus**, v. 11, n. 10, 2019.

DELIA, Mario *et al.* Fusariosis in a patient with acute myeloid leukemia: a case report and review of the literature. **Mycopathologia**, v. 181, n. 5, p. 457-463, 2016.

DONY, Arthur *et al.* Disseminated fusariosis with immune reconstitution syndrome and cracking mycotic aortic aneurysm in a 55-year-old patient with acute myeloid leukaemia. **Case Reports**, v. 2013, p. bcr2013201050, 2013.

ESNAKULA, Ashwini K.; SUMMERS, Irerere; NAAB, Tammy J. Fatal disseminated *Fusarium* infection in a human immunodeficiency virus positive patient. **Case reports in infectious diseases**, v. 2013, 2013.

GALIMBERTI, Ricardo *et al.* Emerging systemic fungal infections. **Clinics in dermatology**, v. 30, n. 6, p. 633-650, 2012.

GREENWOOD, David *et al.* **Microbiologia Médica: Um Guia para Infecções Microbianas: Patogênese, Imunidade, Diagnóstico e Controle Laboratorial**. Elsevier Ciências da Saúde, 2012.

HAYASHIDA, Marina Zoéga *et al.* Disseminated fusariosis with cutaneous involvement in hematologic malignancies: report of six cases with high mortality rate. **Anais brasileiros de dermatologia**, v. 93, p. 726-729, 2018.

HOF, Herbert. The medical relevance of *Fusarium* spp. **Journal of Fungi**, v. 6, n. 3, p. 117, 2020.

HOSHINO, Akihiro *et al.* Disseminated fusariosis in a child after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. **Pediatrics international: official journal of the Japan Pediatric Society**, v. 62, n. 3, p. 419-420, 2020.

INANO, Shojiro *et al.* Combination therapy of voriconazole and terbinafine for disseminated fusariosis: case report and literature review. **Journal of Infection and Chemotherapy**, v. 19, n. 6, p. 1173-1180, 2013.

IRIS, Nur Efe *et al.* Successful Treatment of Disseminated Fusariosis with the Combination of Voriconazole and Liposomal Amphotericin B/Vorikonazol ve Lipozomal Amphotericin B ile Basariyla Tedavi Edilen Dissemine Fusariosis Olgusu. **Turkish Journal of Haematology**, v. 33, n. 4, p. 363, 2016.

KAUFFMAN, Carol A. *et al.* (2<sup>a</sup> Ed.). **Essentials of clinical mycology**. New York: Springer New York, 2011.

KIM, Ji-Yeon *et al.* Clinical features and outcomes of invasive fusariosis: a case series in a single center with literature review. **Infection & Chemotherapy**, v. 53, 2021.

MAQUERA-AFARAY, Julio *et al.* Fusariosis invasiva: reporte de tres casos en Perú. **Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica**, v. 35, p. 523-526, 2018.

MCCARTHY, Matthew W. *et al.* Recent advances in the treatment of scedosporiosis and fusariosis. **Journal of Fungi**, v. 4, n. 2, p. 73, 2018.

MEHTA, Amitkumar; BELLAM, Naresh. Disseminated fusariosis during acute myelogenous leukemia induction treatment. **Blood, The Journal of the American Society of Hematology**, v. 123, n. 22, p. 3379-3379, 2014.

MOREL, Lucero N. *et al.* Disseminated fusariosis in a pediatric population. **Pediatric Dermatology**, v. 30, n. 6, p. e255-e256, 2012.

MURRAY, Patrick R.; ROSENTHAL, Ken S.; PALLER, Michael A. **Microbiologia Médica**. 7<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014.

NUCCI, Marcio *et al.* Invasive fusariosis in patients with hematologic diseases. **Journal of Fungi**, v. 7, n. 10, p. 815, 2021.

NUCCI, Marcio; ANAISSIE, Elias. *Fusarium* infections in immunocompromised patients. **Clinical microbiology reviews**, v. 20, n. 4, p. 695-704, 2007.

NUCCI, Marcio *et al.* Increased incidence of invasive fusariosis with cutaneous portal of entry, Brazil. **Emerging Infectious Diseases**, v. 19, n. 10, p. 1567, 2013.

NUCCI, Fabio *et al.* Fusariosis. In: **Seminars in respiratory and critical care medicine**. Thieme Medical Publishers, 2015. p. 706-714.

OLIVARES, Roberto; LUPPI, Mario; DÍAZ, M. Cristina. Tratamiento exitoso de una fusariosis diseminada en un paciente neutropénico febril con terapia antifúngica combinada de voriconazol más anfotericina B deoxicolato. **Revista chilena de infectología**, v. 35, n. 4, p. 448-452, 2018.

OCAMPO-GARZA, J. *et al.* Disseminated fusariosis with endophthalmitis after skin trauma in acute lymphoblastic leukaemia. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV**, v. 30, n. 11, p. e121-e123, 2015.

OLIVEIRA, JC de. Tópicos em micologia médica. **Rio de Janeiro**, v. 230, 2014.

PEMÁN, Javier; SALAVERT, Miguel. Enfermedad fúngica invasora por *Scedosporium*, *Fusarium* y *Mucor*. **Revista Iberoamericana de Micología**, v. 31, n. 4, p. 242-248, 2014.

PEREIRA, Graziella Hanna *et al.* Disseminated amphotericin-resistant fusariosis in acute leukemia patients: report of two cases. **Mycopathologia**, v. 175, n. 1, p. 107-114, 2013

REVANKAR, Sanjay G. Dematiaceous fungi. **Mycoses**, v. 50, n. 2, p. 91-101, 2007.

RICNA, Dita *et al.* Disseminated fusariosis by *Fusarium proliferatum* in a patient with aplastic anaemia receiving primary posaconazole prophylaxis—case report and review of the literature. **Mycoses**, v. 59, n. 1, p. 48-55, 2016.

SÁENZ, Valeri *et al.* A one health perspective to recognize *Fusarium* as important in clinical practice. **Journal of Fungi**, v. 6, n. 4, p. 235, 2020.

TORTORANO, A. M. *et al.* ESCMID and ECMM joint guidelines on diagnosis and management of hyalohyphomycosis: *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp. and others. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 20, p. 27-46, 2014.

UEMURA, Suguru *et al.* Successful combination therapy of liposomal amphotericin B and caspofungin for disseminated fusariosis in a pediatric patient with acute lymphoblastic leukemia. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 37, n. 10, p. e251-e253, 2018.

VAN DIEPENINGEN, Anne D. *et al.* Diagnosis of *Fusarium* infections: approaches to identification by the clinical mycology laboratory. *Current fungal infection reports*, v. 9, n. 3, p. 135-143, 2015.

VEASEY, John Verrinder *et al.* Surgical treatment and long-term follow-up of subcutaneous mycoses caused by dematiaceous fungi: chromoblastomycosis, phaeohyphomycosis and eumicetoma. **Surg Cosmet Dermatol**, v. 9, p. 29-33, 2017.

VERBEKE, Vanessa *et al.* Successful outcome of disseminated *Fusarium musae* fungemia with skin localization treated with liposomal amphotericin B and Voriconazole in a patient with acute myeloid leukemia. **Mycopathologia**, v. 185, n. 6, p. 1085-1089, 2020.

WEST, Erica K. *et al.* Skin lesion in a patient after hematopoietic stem cell transplant. **Transplant Infectious Disease**, v. 19, n. 5, p. e12753, 2017.

WU, Cheng-Han *et al.* Breakthrough *Fusarium solani* infection in a patient with acute myeloid leukemia receiving posaconazole prophylaxis. **Annals of hematology**, v. 93, n. 6, p. 1079-1081, 2013.

YAO, Yu-Fang *et al.* Disseminated infection by *Fusarium solani* in acute lymphocytic leukemia: A case report. **World Journal of Clinical Cases**, v. 9, n. 22, p. 6443, 2021.

YU, Jieni *et al.* Successful treatment of disseminated fusariosis in a patient with acute lymphoblastic leukemia: a case report and literature review. **Medicine**, v. 98, n. 26, 2019.