

Dessensibilização bem-sucedida ao voriconazol via oral em paciente com artrite fúngica causada pela *Exophiala* sp.: relato de caso

Successful oral desensitization to voriconazole in a patient with fungal arthritis caused by Exophiala sp.: case report

Rodrigo Mazzini Calmon Alves^{1,2}, Claudia Correa Ribeiro^{1,2}, Rayster Gonçalves Spala^{1,2}, Luciana Batista da Silva^{1,2}, João Eduardo Daher Carneiro Ferraz^{1,2}, Bruma Baptista^{1,2}, Vitor Demuner Almeida^{1,2}, Ketty Lysie Libardi Lira Machado^{1,2}, Faradiba Sarquis Serpa^{1,2}, Valeria Valim^{1,2}

¹ Universidade Federal do Espírito Santo. Vitória/ES, Brasil.

² Hospital Universitário Cassiano Antonio Moraes. Vitória/ES, Brasil.

³ Escola de Medicina da Santa Casa de Misericórdia de Vitória. Vitória/ES, Brasil.

Correspondência

claudiac_ribeiro@hotmail.com

Direitos autorais:

Copyright © 2024 Rodrigo Mazzini Calmon Alves, Claudia Correa Ribeiro, Rayster Gonçalves Spala, Luciana Batista da Silva, João Eduardo Daher Carneiro Ferraz, Bruma Baptista, Vitor Demuner Almeida, Ketty Lysie Libardi Lira Machado, Faradiba Sarquis Serpa, Valeria Valim.

Licença:

Este é um artigo distribuído em Acesso Aberto sob os termos da Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional.

Submetido:

5/8/2024

Aprovado:

9/10/2024

ISSN:

2446-5410

RESUMO

Introdução: A impossibilidade de tratamento devido a alergia aos antimicrobianos é um grande limitador no tratamento de infecções. Nesses casos, a dessensibilização é uma alternativa, principalmente quando se trata de agentes etiológicos com poucas opções terapêuticas disponíveis. **Métodos:** Relato de um caso de sucesso na realização da dessensibilização ao voriconazol, por via oral. **Relato de caso:** Relata-se o caso de um homem de 61 anos com lúpus eritematoso sistêmico, que desenvolveu artrite fúngica pela *Exophiala* sp. No tratamento com voriconazol, apresentou lesões cutâneas eritematosas, que melhoraram após suspensão do antifúngico, entretanto, a mudança para o itraconazol não foi eficaz na resolução da infecção. **Conclusão:** Optado, portanto, pela realização da dessensibilização ao voriconazol, que permitiu aumento gradual da dose do antifúngico, sendo bem tolerado e evoluiu com resposta adequada nos primeiros meses de tratamento.

Palavras-chave: Voriconazol. Dessensibilização imunológica. *Exophiala*. Artrite infecciosa.

ABSTRACT

Introduction: The impossibility of treatment due to allergy to antimicrobials is a major limitation in the treatment of infections. In these cases, desensitization becomes an alternative, especially when dealing with etiological agents with few treatment options available. **Methods:** A report of a successful case of desensitization to voriconazole, orally. **Case report:** We report the case of a 61-year-old man with systemic lupus erythematosus who developed fungal arthritis caused by *exophiala* sp., during treatment with voriconazole he developed erythematous skin lesions. With the discontinuation of voriconazole, the lesions improved, however, the change to itraconazole was not effective in treating the infection. **Conclusion:** Therefore, it was decided to carry out desensitization to voriconazole, which allowed a gradual increase in the dose of the antifungal with good tolerance to the treatment.

Keywords: Voriconazole. Desensitization Immunologic. *Exophiala*. Infectious arthritis.

INTRODUÇÃO

O voriconazol é um antifúngico da classe dos triazóis. Atua na síntese da parede celular fúngica inibindo a enzima 14-alfa-esterol desmetilase¹. Os efeitos adversos relacionados à medicação incluem cefaleia, náuseas, vômitos e diarreia, sendo incomum a ocorrência de hepatotoxicidade, sintomas oculares como turvação visual, além de reações alérgicas como exantema e anafilaxia. As reações alérgicas, apesar de raro, podem impossibilitar o tratamento com o voriconazol². Nestes casos, a opção mais viável é a dessensibilização, pois faltam tratamentos disponíveis.

Os princípios da dessensibilização medicamentosa estão bem estabelecidos^{3,4}, embora haja poucos estudos abordando a dessensibilização oral ao voriconazol.

Este relato descreve um caso bem-sucedido de dessensibilização com voriconazol em paciente com lúpus eritematoso sistêmico em tratamento para artrite fúngica causada por *Exophiala* sp., que precisou desse procedimento devido à reação adversa cutânea ao antifúngico.

MÉTODOS

Estudo observacional, retrospectivo, descritivo do tipo relato de caso, baseado em dados obtidos em registro de prontuário médico do paciente, já arquivados de forma física e no sistema computadorizado do Hospital Universitário Cassiano Antonio Moraes/UFES, em Vitória – ES.

O trabalho foi realizado com apoio de literatura de relatos de casos, artigos de revisão, artigos originais nos bancos de dados do Pubmed, englobando o período de 2013-2024.

RESULTADOS

Paciente homem, 61 anos, com diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico, em tratamento com rituximabe, mas evoluiu para artrite de punho esquerdo, atribuído inicialmente como atividade de doença, sendo optado pela infiltração articular

com hexacetonide de triancinolona em junho de 2023. Cerca de um mês após a infiltração, o paciente buscou nova consulta devido apresentar piora clínica, sendo submetido a artrocentese com drenagem de 0,5ml de líquido sinovial e encaminhado para internação hospitalar para investigação de artrite infecciosa. Logo após a admissão no hospital, em julho de 2023, observamos lesões cutâneas descamativas finas de cor acastanhada no tronco e nos membros, sendo paciente submetido a raspado cutâneo para pesquisa direta de fungos, no qual foram identificadas hifas demacias. A cultura para fungos do líquido sinovial de punho esquerdo confirmou presença de fungo do gênero *Exophiala* sp. Além disso, a ressonância magnética do punho esquerdo indicava edema de medula óssea, derrame articular e realce sinovial pelo contraste paramagnético (Figura 1), reforçando o diagnóstico de artrite infecciosa.

FIGURA 1. Ressonância magnética do punho esquerdo T1 após contraste evidenciado edema de medula óssea no carpo e derrame articular



Fonte: Os autores.

Após o diagnóstico de artrite infecciosa fúngica, foi iniciado o tratamento com voriconazol intravenoso. Poucos dias após a primeira infusão, o paciente desenvolveu exantema pruriginoso difuso, com resolução na suspensão do medicamento e adição de anti-histamínicos. Diante do efeito adverso, transicionamos o tratamento para itraconazol 400mg/dia e o paciente recebeu alta. No entanto, evoluiu com piora da artrite, inclusive com evidência radiológica de evolução do dano ar-

ticular, além de exantema também ao itraconazol, levando à readmissão hospitalar cerca de um mês após a substituição do antifúngico. Tentamos novamente teste terapêutico com voriconazol intravenoso, entretanto, o paciente apresentou erupção cutânea e angioedema (Figuras 2 e 3). Diante da

FIGURA 2. Exantema no dorso



Fonte: Os autores.

Figura 3. Exantema no tronco



Fonte: Os autores.

difficuldade terapêutica, decidimos realizar dessensibilização ao voriconazol.

Usando a experiência dos protocolos de dessensibilização descritos em relatos de casos anteriores [5,6], e com base na experiência em protocolos de dessensibilização de outros medicamentos, propu- semos novo protocolo de dessensibilização.

O serviço de farmácia da instituição foi acionado para a manipulação do medicamento diluindo comprimidos de voriconazol de 200 mg em soluções orais nas concentrações de 1 mg/ml e 10 mg/ml. Isso permitiu a dessensibilização a partir de uma dose de 0,2 mg, sendo aumentado progressivamente ao longo de 16 dias para atingir a dose terapêutica de 200mg 12/12h. Dada a grave reação adversa anterior do paciente, optamos por aumentar a dose de forma cautelosa para 50 mg no dia 12, seguido por um incremento diário de 50 mg. O protocolo de dessensibilização está detalhado na Tabela 1.

TABELA 1. Protocolo de dessensibilização ao voriconazol

Dia	Dose (mg)	Concentração (mg/ml)	Volume (ml)
D1	0.2mg	1mg/ml	0.2ml
D2	0.4mg	1mg/ml	0.4ml
D3	0.8mg	1mg/ml	0.8ml
D4	0.8mg	1mg/ml	0.8ml
D5	0.8mg	1mg/ml	0.8ml
D6	1.6mg	1mg/ml	1.6ml
D7	3.2mg	1mg/ml	3.2ml
D8	6.4mg	1mg/ml	6.4ml
D9	10mg	10mg/ml	1ml
D10	20mg	10mg/ml	2ml
D11	40mg	10mg/ml	4ml
D12	50mg	10mg/ml	5ml
D13	100mg	10mg/ml	10ml
D14	150mg	10mg/ml	15ml
D15	150mg	10mg/ml	15ml
D16	200mg	200mg/tablet	1 tablet

Fonte: Elaboração dos autores.

Após a dessensibilização, o paciente recebeu o tratamento com voriconazol 200mg 12/12h, evoluindo inicialmente com boa resposta, sem novos episódios de reações de hipersensibilidade cutânea. Foi proposto tratamento com voriconazol por seis a 12 meses, a depender da evolução clínica, que inicialmente foi adequada, entretanto, após seis

meses, o paciente evoluiu com artrite de punho esquerdo, mesmo após ajuste da dose de voriconazol para 200mg 8/8h, guiado por nível sérico da medicação. Diante da falha ao voriconazol, foi solicitado dispensação pelo Ministério da Saúde de isavuconazol, empregado em caso de insucesso a outros antifúngicos, tenho iniciado o tratamento em maio de 2024, com boa resposta.

DISCUSSÃO

A *Exophiala* sp. é um gênero de fungos oportunistas que habitualmente causam infecções cutâneas e, mais raramente, quadros disseminados ou infecções pulmonares por inalação. Geralmente as infecções são refratárias e recidivantes, sendo a espécie mais comum a determinar esses quadros a *Exophiala dermatitidis*⁷.

A necessidade de realização de dessensibilização ao voriconazol é rara e há poucos estudos disponíveis que descrevem métodos de dessensibilização, alguns deles relatam esse método por via endovenosa, mas propomos a realização da dessensibilização por via oral com o objetivo de garantir progressão mais lenta da dose até a dose terapêutica.

O protocolo de dessensibilização proposto foi baseado tanto nos estudos publicados que descreveram métodos de dessensibilização à medicação, quanto na experiência previa com outras medicações que contam com protocolos de dessensibilização mais bem definidos, como a hidroxicloroquina⁹ e o ácido acetil salicílico (AAS)¹⁰.

Em relato de caso publicado em 2013 por Zwienner *et al.*⁵, uma paciente de 37 anos com leucemia mieloide aguda complicada com sinusite fúngica, cujo agente etiológico não foi citado no estudo, mas que na primeira dose de voriconazol a paciente evoluiu com anafilaxia. Diante da gravidade do quadro foi proposto dessensibilização ao voriconazol, baseado em outro protocolo de dessensibilização pelo fluconazol. O voriconazol foi iniciado por via oral em uma dose de 0,02 mg, progredindo para 200 mg após 13 doses administradas com intervalos de 15 minutos. O total do tempo de dessensibilização foi de três horas e 25 minutos.

O estudo de Jean e Kwong, em 2015,⁶ utilizou um protocolo de dessensibilização semelhante ao descrito por Zwienner⁵, em um menino de 13 anos com leucemia linfoblástica aguda que evoluiu com candidemia. O paciente apresentou anafilaxia tanto ao voriconazol quanto à micafungina, sendo proposto pelos autores, dessensibilização ao voriconazol, por via intravenosa, com dose inicial de 0,02 mg e progredindo para 200 mg em 13 doses com intervalos de 15 minutos, com tempo total de dessensibilização de 210 minutos. O paciente apresentou alergia cutânea leve nas doses de quatro e 16mg, mas não apresentou anafilaxia mesmo na dose cumulativa de 335mg ao final da dessensibilização. O artigo não descreveu o desfecho de longo prazo do paciente.

O estudo de Narumoto e col. em 2020⁸ envolveu uma série de quatro pacientes com aspergilose pulmonar que desenvolveram aumento de transaminases após início de voriconazol. Diante da falta de alternativas terapêuticas foi optado pela reintrodução da medicação em doses progressivas. Nenhum dos pacientes era etilista e um deles apresentava infecção previa por hepatite B, entretanto, sem evidência de infecção ativa. Os pacientes receberam doses progressivas de voriconazol, começando em 50 mg até 300 mg, entre três e sete dias. Neste estudo, todos os pacientes usaram ácido ursodesoxicólico em associação. Não foi especificado se a administração do voriconazol foi oral ou intravenosa. Todos os quatro pacientes reexpostos ao voriconazol tiveram sucesso na reintrodução do medicamento.

Ainda são necessários mais estudos para padronizar e validar protocolos de dessensibilização ao voriconazol, entretanto, nosso caso contribuiu para enfatizar o potencial da dessensibilização no tratamento de pacientes com hipersensibilidade a antimicrobianos.

Nosso estudo introduz um novo protocolo de dessensibilização ao voriconazol, por via oral. Algumas das vantagens da dessensibilização por via oral incluem a redução de custos relacionados a internação hospitalar para tratamento endovenoso e a possibilidade de continuidade ambulatorial do tratamento.

CONCLUSÃO

Este relato de caso reforça a viabilidade e segurança da dessensibilização ao voriconazol por via oral, desta vez em um paciente com artrite fúngica causada pela *Exophiala* sp. Frente à dificuldade de tratamento de infecções fúngicas com esse agente etiológico, a dessensibilização mostrou-se boa alternativa para alcançar a dose terapêutica sem provocar novos efeitos adversos.

REFERÊNCIAS

1. Greer ND. Voriconazole: the newest triazole antifungal agent. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2003 Apr;16(2):241-8.
2. Eiden C, Peyrière H, Cociglio M, Djezzar S, Hansel S, Blayac JP, Hillaire-Buys D; Network of the French Pharmacovigilance Centers. Adverse effects of voriconazole: analysis of the French Pharmacovigilance Database. *Ann Pharmacother*. 2007 May;41(5):755-63.
3. Rossini R, Iorio A, Pozzi R, Bianco M, Musumeci G, Leonardi S, Lettieri C, Bossi I, Colombo P, Rigattieri S, Dossena C, Anzuini A, Capodanno D, Senni M, Angiolillo DJ. Aspirin Desensitization in Patients With Coronary Artery Disease: Results of the Multicenter ADAPTED Registry (Aspirin Desensitization in Patients With Coronary Artery Disease). *Circ Cardiovasc Interv*. 2017 Feb;10(2):e004368.
4. Tal Y, Maoz Segal R, Langevitz P, Kivity S, Darnizki Z, Agmon-Levin N. Hydroxychloroquine desensitization, an effective method to overcome hypersensitivity-a multicenter experience. *Lupus*. 2018 Apr;27(5):703-707.
5. Zwiener R, Marino G, Danna MM, Tamara B, Matias TB. Successful desensitization to voriconazole. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:AB166.
6. Jean T, Kwong K. Successful desensitization of voriconazole in an immunosuppressed pediatric patient. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015 Jul-Aug;3(4):637-8.
7. Usuda D, Higashikawa T, Hotchi Y, Usami K, Shimozaawa S, Tokunaga S, Osugi I, Katou R, Ito S, Yoshizawa T, Asako S, Mishima K, Kondo A, Mizuno K, Takami H, Komatsu T, Oba J, Nomura T, Sugita M. *Exophiala* dermatitidis. *World J Clin Cases* 2021; 9(27): 7963- 72.
8. Narumoto O, Suzuki J, Takeda K, Tamura A, Nagai H, Matsui H. Rechallenge of voriconazole successfully tolerated after hepatic toxicity. *Respir Med Case Rep*. 2020 Aug 13;31:101191.
9. Tal Y, Maoz Segal R, Langevitz P, Kivity S, Darnizki Z, Agmon-Levin N. Hydroxychloroquine desensitization, an effective method to overcome hypersensitivity-a multicenter experience. *Lupus*. 2018 Apr;27(5):703-707.

10. Rossini R, Iorio A, Pozzi R, Bianco M, Musumeci G, Leonardi S, Lettieri C, Bossi I, Colombo P, Rigattieri S, Dossena C, Anzuini A, Capodanno D, Senni M, Angiolillo DJ. Aspirin Desensitization in Patients With Coronary Artery Disease: Results of the Multicenter ADAPTED Registry (Aspirin Desensitization in Patients With Coronary Artery Disease). *Circ Cardiovasc Interv*. 2017 Feb;10(2):e004368.

DECLARAÇÕES

Contribuição dos autores

Os autores contribuíram igualmente para a elaboração deste artigo.

Financiamento

O artigo contou com financiamento próprio.

Conflito de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Disponibilidade de dados de pesquisa e outros materiais

Dados de pesquisa e outros materiais podem ser obtidos por meio de contato com os autores.

Editores responsáveis

Carolina Fiorin Anhoque.

Endereço para correspondência

Av. Marechal Campos, 1468, Maruípe, Vitória/ES, Brasil, CEP: 29043-900.