

Contribuição dos autores

Hiram Larangeira de Almeida Jr: Aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Vitor Dias Furtado: Aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Viviane Siena Isaacson: Aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Ana Letícia Boff: Aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Conflito de interesses

Nenhum.

Referências

- Klein B, Treudler R, Simon JC. JAK-inhibitors in dermatology - small molecules, big impact? Overview of the mechanism of action, previous study results and potential adverse effects. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2022;20:19-24.
- Xin P, Xu X, Deng C, Liu S, Wang Y, Zhou X, et al. The role of JAK/STAT signaling pathway and its inhibitors in diseases. *Int Immunopharmacol.* 2020;80:106210.
- Dhillon S. Tofacitinib: a review in rheumatoid arthritis. *Drugs.* 2017;77:1987-2001.
- Fragoulis GE, McInnes IB, Siebert S. JAK-inhibitors. New players in the field of immune-mediated diseases, beyond rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58 Suppl 1:i43-54.
- Shindo H, Hide M. Neutrophilic lobular panniculitis with non-rheumatoid arthritis. *Acta Derm Venereol.* 2005;85:262-3.
- Chan MP. Neutrophilic panniculitis: algorithmic approach to a heterogeneous group of disorders. *Arch Pathol Lab Med.* 2014;138:1337-43.
- Magro CM, Crowson AN. The spectrum of cutaneous lesions in rheumatoid arthritis: a clinical and pathological study of 43 patients. *J Cutan Pathol.* 2003;30:1-10.
- Sampaio AL, Bressan AL, Vasconcelos BN, Gripp AC. Skin manifestations associated with systemic diseases - Part I. *An Bras Dermatol.* 2021;96:655-71.
- Kochar B, Herfarth N, Mamie C, Navarini AA, Scharl M, Herfarth HH. Tofacitinib for the treatment of Pyoderma Gangrenosum. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17:991-3.

Hiram Larangeira de Almeida Junior  a,b,* ,
Vitor Dias Furtado  c , Viviane Siena Isaacson  d
e Ana Letícia Boff  e

^a Programa de Pós-Graduação em Saúde e Comportamento, Universidade Católica de Pelotas, Pelotas, RS, Brasil

^b Departamento de Dermatologia, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, RS, Brasil

^c Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, RS, Brasil

^d Clínica Privada, Pelotas, RS, Brasil

^e Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil

* Autor para correspondência.

E-mail: hiramalmeidajr@hotmail.com

(H.L. Almeida Junior).

Recebido em 1 de abril de 2023; aceito em 11 de maio de 2023

<https://doi.org/10.1016/j.abdp.2024.04.014>

2666-2752/ © 2024 Sociedade Brasileira de Dermatologia.

Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open

Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Terbinafina como tratamento bem-sucedido para aspergilose cutânea primária ^{☆,☆☆}



Prezado Editor,

Aspergillus é fungo saprofítico onipresente na natureza comumente encontrado na água do solo e na vegetação em decomposição. Os patógenos humanos mais comuns incluem

Aspergillus fumigatus (85%), *A. flavus* (5%-10%) e *A. niger* (2%-3%).¹

A aspergilose geralmente ocorre em hospedeiros imunocomprometidos. A aspergilose cutânea primária (ACP) é infecção fúngica rara e invasiva da pele, mas potencialmente fatal, causada por *Aspergillus*. Em virtude da heterogeneidade dos aspectos clínicos, o índice de suspeição deve ser alto em pacientes imunossuprimidos.¹

A literatura está repleta de relatos de ACP, porém não há um único caso relatado tratado com terbinafina em monoterapia.

Paciente masculino, de 74 anos, apresentou-se para avaliação de tumoração na perna direita com evolução de um ano. Estava em tratamento com tacrolimus, prednisona e micofenolato mofetil desde 2012 em decorrência

DOI do artigo original: <https://doi.org/10.1016/j.abdp.2023.07.011>

[☆] Como citar este artigo: Morón Ocaña JM, Coronel Pérez IM, Rodríguez Rey EM. Terbinafina as a successful treatment in primary cutaneous aspergillosis. *An Bras Dermatol.* 2024;99:659-61.

^{☆☆} Trabalho realizado no Departamento de Dermatologia, Hospital Universitario Virgen de Valme, Sevilla, Espanha.



Figura 1 Exame físico. (A) Exame físico inicial. Nódulos com ulceração superficial no terço inferior da perna direita de 0,5-1 cm, coalescentes, formando placas de 4-5 cm. (B) Exame físico após três meses de terbinafina. Hiperpigmentação residual na perna direita.

de transplante renal. O paciente negou trauma anterior, mas apresentava úlcera venosa tórpida no local. O exame físico revelou nódulos subcutâneos violáceos e cor da pele com ulceração superficial no terço inferior da perna direita (fig. 1). Foi realizada biópsia de pele, e as amostras foram enviadas aos laboratórios de patologia e microbiologia.

A amostra de pele mostrou hifas septadas anguladas e vesiculação (fig. 2A). Essas estruturas correspondiam ao crescimento de colônias compostas por *A. fumigatus* (fig. 2B-C). Foram realizadas hemoculturas, teste de antígeno galactomanana e tomografia computadorizada de tórax e abdome. Os resultados de todos os testes foram negativos. Após afastar envolvimento sistêmico, o paciente foi definitivamente diagnosticado com ACP.

Foi iniciado isavuconazol oral, mas o mesmo foi suspenso em virtude de elevação importante dos níveis plasmáticos de tacrolimus. Subsequentemente, o paciente iniciou terbinafina 250 mg/24 h. As lesões desapareceram, deixando apenas hiperpigmentação residual após três meses de tratamento (fig. 1). Duas culturas negativas com intervalo de três meses confirmaram a resolução da infecção.

Atualmente, existem quatro classes de agentes antifúngicos com atividade contra *Aspergillus*: 1) os polienos, como o desoxicolato de anfotericina B e a nistatina; 2) os triazóis, incluindo itraconazol, voriconazol, isavuconazol; 3) as equinocandinas, como a caspofungina e a micafungina; e 4) as alilaminas, como a terbinafina.²

Até o início da década de 1990, o desoxicolato de anfotericina B era o único agente disponível para o tratamento dessa infecção. Entretanto, a toxicidade significativa associada a esse agente tornaram-no menos atraente com a

introdução de agentes mais novos, como os triazóis e as equinocandinas, que são muito melhor tolerados.²

Entre esses, o isavuconazol provou ser superior em termos de resposta, toxicidade e sobrevida global.² No entanto, descobriu-se que os triazóis têm efeitos inibitórios no citocromo hepático P450.³ A inibição do citocromo P450 pode produzir elevação importante dos níveis plasmáticos de medicamentos que são metabolizados por essa via e pode causar toxicidade significativa, como ocorreu com o tacrolimus que o presente paciente estava fazendo uso.

Os outros antifúngicos classicamente eficazes contra *A. fumigatus* também poderiam ter causado efeitos colaterais no presente paciente. O desoxicolato de anfotericina B é altamente nefrotóxico e pode ter aumentado a nefrotoxicidade em um receptor de transplante renal.² Por outro lado, o uso de caspofungina junto com tacrolimus pode ter diminuído os níveis plasmáticos de tacrolimus,⁴ aumentando o risco de perda do transplante renal.

Embora seja bem conhecido há anos que a terbinafina é eficaz *in vitro* na aspergilose, não há casos publicados que tenham demonstrado clinicamente sua eficácia *in vivo*. É importante ressaltar que, em virtude de sua baixa penetração nos tecidos profundos, a terbinafina é quase exclusivamente indicada para infecções de pele e unhas.² Schmitt et al. demonstraram que concentrações entre 0,8-1,6 µg/mL de terbinafina são suficientes para atingir a concentração inibitória mínima e concentração fungicida mínima (CIM e CFM) contra *A. fumigatus* em estudo *in vitro*.⁵ Como relatado em seu folheto informativo, uma dose única de 250 mg de terbinafina (dose padrão comercializada) é capaz de atingir concentração sérica de 0,8 a 1,5 µg/mL 2 horas depois da ingestão.⁶ A terbinafina também pode

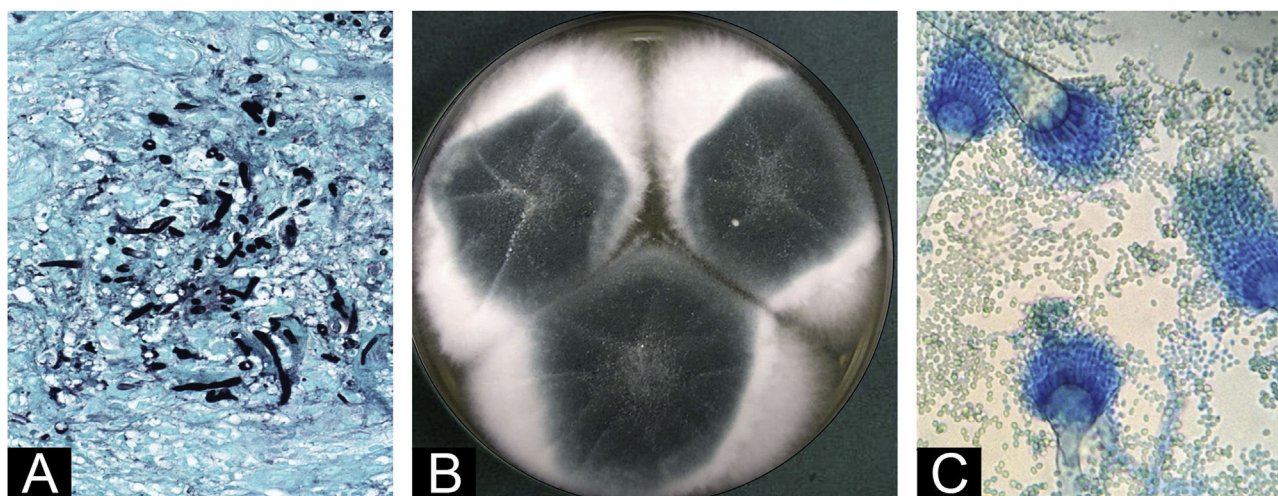


Figura 2 Exames complementares. (A) Histopatologia de pele. Coloração de Grocott (40 ×). Hifas septadas, com angulação, vesiculação e pseudo-hifas. (B) Cultura microbiológica de amostra de pele em ágar dextrose. Colônias com porção central verde-azulada circundada por borda espumosa esbranquiçada. (C) Microscopia de cultura microbiológica corada com azul de lactofenol. Hifas hialinas septadas com formas de reprodução típicas de *Aspergillus fumigatus*: cabeças aspergílares, com conidióforos lisos e regulares, e vesículas em forma de bastão, recobertas em seu terço superior por fiáldes unisseriadas, originando conídios lisos e globosos.

apresentar excelente penetração, do sangue até a pele, de acordo com sua farmacocinética.² Como a concentração de terbinafina atingida no plasma é muito semelhante à CIM do *Aspergillus*, a terbinafina em monoterapia demonstra boa atividade contra *Aspergillus* spp. na pele.⁶

Embora sejam necessárias investigações adicionais, este caso específico evidencia que a ACP pode ser tratada com sucesso com o uso da terbinafina.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Juan Manuel Morón Ocaña: Elaboração e redação do manuscrito; revisão crítica da literatura.

Isabel María Coronel Pérez: Aprovação da versão final do manuscrito; revisão crítica do manuscrito.

Elena-Margarita Rodríguez Rey: Aprovação da versão final do manuscrito; revisão crítica do manuscrito.




Conflito de interesses

Nenhum.

Referências

1. Segal BH. Aspergillosis. *N Engl J Med.* 2009;360:1870–84.
2. Chamilo G, Kontoyiannis DP. Update on antifungal drug resistance mechanisms of *Aspergillus fumigatus*. *Drug Resist Updat.* 2005;8:344–58.

3. Niwa T, Imagawa Y, Yamazaki H. Drug interactions between nine antifungal agents and drugs metabolized by human cytochromes P450. *Curr Drug Metab.* 2014;15:651–79.
4. Drug Interactions Between Caspofungin and Tacrolimus [Internet]. *Aspergillus and Aspergillosis.* [Acesso em 29 mar. 2023]. Disponível em: <https://www.aspergillus.org.uk/conference_abstracts/drug-interactions-between-caspofungin-and-tacrolimus/>.
5. Schmitt HJ, Bernard EM, Andrade J, Edwards F, Schmitt B, Armstrong D. MIC and fungicidal activity of terbinafine against clinical isolates of *Aspergillus* spp. *Antimicrob Agents Chemother.* 1988;32:780–1.
6. Krishnan-Natesan S. Terbinafine: a pharmacological and clinical review. *Expert Opin Pharmacother.* 2009;10:2723–33.

Juan-Manuel Morón Ocaña *,
Isabel-María Coronel Pérez ,
e Elena-Margarita Rodríguez Rey 

Departamento de Dermatologia, Hospital Virgen de Valme, Sevilha, Espanha

* Autor para correspondência.

E-mail: juanm.moron.sspa@juntadeandalucia.es
(J. Morón Ocaña).

Recebido em 15 de junho de 2023; aceito em 10 de julho de 2023

<https://doi.org/10.1016/j.abdp.2024.04.009>
2666-2752/ Publicado por Elsevier España, S.L.U. em nome de Sociedade Brasileira de Dermatologia. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).