

**RINOSSINUSITE CRÔNICA COMPLICADA COM OSTEOMIELITE MAXILAR
E DE BASE DE CRÂNIO: RELATO DE CASO**

*CHRONIC COMPLICATED RHINOSINUSITIS WITH MAXILLARY AND SKULL BASE
OSTEOMYELITIS: CASE REPORT*

Recebido em: 19/12/2022

Aceito em: 04/09/2023

DOI: 10.47296/salusvita.v42i01.403

MICHELLY MACEDO DE OLIVEIRA¹
ELISA BASSO DONATTI²
ANTONIO FERNANDO SALAROLI³
SULENE PIRANA⁴

¹ Médica residente de Otorrinolaringologia, Hospital Universitário São Francisco, Bragança Paulista, São Paulo, Brasil, michellymacedodeoliveira@gmail.com

² Otorrinolaringologista, Hospital Universitário São Francisco, Bragança Paulista, São Paulo, Brasil, donatti.e@gmail.com

³ Doutorado em Otorrinolaringologia pela Universidade de São Paulo, Coordenadora do Serviço de Otorrinolaringologia do Hospital Universitário São Francisco, Bragança Paulista, São Paulo, Brasil, sulenepirana@gmail.com

⁴ Professor Doutor Assistente do Serviço de Otorrinolaringologia do Hospital Universitário São Francisco, Bragança Paulista, São Paulo, Brasil, antonio@salaro.li

Autor Correspondente:

MICHELLY MACEDO DE OLIVEIRA

michellymacedodeoliveira@gmail.com

Relato de caso

RINOSSINUSITE CRÔNICA COMPLICADA COM OSTEOMIELITE MAXILAR E DE BASE DE CRÂNIO: RELATO DE CASO

CHRONIC COMPLICATED RHINOSINUSITIS WITH MAXILLARY AND SKULL BASE OSTEOMYELITIS: CASE REPORT

RESUMO

Osteomielite dos ossos da face e da base do crânio é um processo inflamatório ósseo raro e agressivo que requer tratamento imediato por ser potencialmente fatal, representando um desafio clínico e diagnóstico. Fatores de risco gerais para osteomielite incluem condições sistêmicas que reduzem a vascularização óssea e condições de imunossupressão. Os fungos raramente estão relacionados à etiologia da doença, sendo responsáveis por cerca de 10% dos casos de infecção de forma oportunista. *Mucorales* e *Aspergillus* são os dois agentes mais associados à osteomielite fúngica invasiva. O presente trabalho teve por objetivo relatar um caso de rinossinusite crônica complicada com osteomielite de base de crânio em paciente diabética. Infecções fúngicas invasivas craniofaciais com envolvimento maxilar primário são um fenômeno raro, sendo uma doença agressiva e potencialmente fatal nessa população. Diabetes mellitus é uma doença de alta prevalência mundial e é o principal fator predisponente para mucormicose. O diagnóstico definitivo constitui um dilema médico devido à evolução fulminante, a dificuldades técnicas na realização de exames diagnósticos específicos e à escassez de ocorrências e notificações. Diagnóstico precoce após suspeita clínica baseada na história e em exame clínico, auxiliados por estudo radiográfico, juntamente com a confirmação histopatológica são necessários para determinar o início imediato do tratamento, que é essencial para a redução das taxas de mortalidade.

Palavras-chave: Osteomielite; Base do Crânio; Seio Maxilar; Mucormicose.

ABSTRACT

Osteomyelitis of the facial and cranial base bones is a rare and aggressive osseous inflammatory process that demands an immediate treatment because of its potential fatality, representing a clinical and diagnostic challenge. The general risk factors for osteomyelitis include systemic conditions that diminish osseous vascularization and immunosuppressive conditions. Fungi are rarely implicated in the disease's etiology, accounting for approximately 10% of infection cases opportunistically. Mucorales and *Aspergillus* are the two most commonly associated agents of invasive fungal osteomyelitis. This study reports a case of chronic rhinosinusitis complicated by cranial base osteomyelitis in a diabetic patient. Invasive craniofacial fungal infections with primary maxillary involvement are a rare phenomenon and constitute an aggressive and potentially fatal condition in this population. Diabetes mellitus (DM) is a globally prevalent disease and a primary predisposing factor for mucormycosis. Definitive diagnosis poses a medical dilemma because of its fulminant progression, technical challenges in conducting specific diagnostic tests, and scarcity of occurrences and reports. Early diagnosis, following clinical suspicion based on history and clinical examination, aided by radiographic study, and histopathological confirmation are imperative to determine the immediate initiation of a treatment, which is essential for reducing mortality rates.

Keywords: Osteomyelitis; Skull Base; Maxillary Sinus; Mucormycosis.

INTRODUÇÃO

Osteomielite é um processo inflamatório ósseo que afeta preferencialmente os ossos longos. O envolvimento dos ossos da face e da base do crânio é raro em função da abundante vascularização local. Osteomielite dessas regiões está relacionada à alta morbidade e é potencialmente fatal, representando um desafio clínico e diagnóstico (SRIVASTAVA, MOHPATRA, MAHAPATRA, 2019; CHAPMAN, CHOUDHARY, SINGHAL, 2020; KHAN et al, 2018; SCHREIBER, A. et al, 2021).

Com base nos perfis clínicos, a osteomielite da base do crânio é dividida em duas categorias: típica ou otogênica e atípica ou não otogênica. A categoria mais comum é a típica, que tem origem a partir do acometimento do osso temporal, tendo como principal causa a otite externa necrotizante que é causada em 90%-98% dos casos pela infecção por *Pseudomonas aeruginosa*. Já a osteomielite de base de crânio atípica acomete principalmente o osso esfenoide e ocorre sem infecção otológica precedente (CHAPMAN, CHOUDHARY, SINGHAL, 2020; KHAN et al, 2018; VOLSKY, HILLMAN, 2017; SCHREIBER, A. et al, 2021).

Os principais fatores de risco são idade maior de 65 anos e diabetes, relacionada à redução da vascularização óssea e condições imunológicas deficientes. Outros agentes etiológicos também podem estar relacionados, sendo exemplos de outras bactérias que causam osteomielite de base de crânio em indivíduos imunocompetentes e imunossuprimidos: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Salmonella* spp., *Proteus* spp., *Mycobacterium* spp. não tuberculosa, *Treponema pallidum* e *Klebsiella* spp. (KHAN et al, 2018).

Conceitualmente, os fungos raramente estão relacionados à etiologia da doença, sendo responsáveis por cerca de 10% dos casos de infecção de forma oportunista. Essa incidência pode ser subestimada devido às dificuldades para identificação dos agentes em meios de cultura, não evidenciando o crescente aumento global das doenças fúngicas invasivas. *Mucorales* e *Aspergillus* são os dois agentes mais associados à osteomielite fúngica invasiva (PRAKASH, CHAKRABARTI, 2019; VOLSKY, HILLMAN, 2017).

A mucormicose tem como característica patogênica infiltrar os tecidos moles nasossinusais, orbitais e profundos da face antes de envolver os ossos da cabeça (PRAKASH, CHAKRABARTI, 2019; SRIVASTAVA, MOHPATRA, MAHAPATRA, 2019; KHAN et al, 2018; VOLSKY, HILLMAN, 2017).

A Osteomielite fúngica pode ocorrer por disseminação hematogênica ou contiguidade de infecções nos seios da face, ossos temporais, por inoculação direta traumática, cirúrgica e cavidades de extração dentária. O envolvimento maxilar primário é ainda mais raro na etiologia da doença (SRIVASTAVA, MOHPATRA, MAHAPATRA, 2019; KHAN et al, 2018; VOLSKY, HILLMAN, 2017).

Apresenta-se como uma infecção agressiva que requer tratamento imediato com objetivo de reduzir a taxa de mortalidade de 27 a 36%. (SRIVASTAVA, MOHPATRA, MAHPATRA, 2019; KHAN et al, 2018; VOLSKY, HILLMAN, 2017).

Diante do exposto, o presente estudo teve por objetivo relatar um caso raro de osteomielite maxilar crônica que evoluiu com osteomielite atípica da base do crânio com infecção concomitante por *Mucorales*. O estudo foi submetido à avaliação do Comitê de Ética em Pesquisa, tendo CAAE47797221.2.0000.5514.

RELATO DE CASO

Paciente do sexo feminino de 48 anos, diabética, insulino dependente, mal controlada e portadora de doença renal crônica deu entrada no Departamento de Otorrinolaringologia do Hospital Universitário São Francisco - HUSF, em Bragança Paulista – SP, Brasil, com quadro de dor na região médio-facial esquerda. Referiu atendimentos anteriores em outros serviços de pronto atendimento, com diagnóstico de rinossinusite bacteriana e diferentes terapias antimicrobianas via oral. Evoluiu com piora da queixa álgica e saída de secreção purulenta por região mediana de palato duro e em topografia de segundo pré-molar (25 elemento dentário) superior esquerdo, em que havia realizado extração de implante dentário. Exame clínico otorrinolaringológico evidenciou orifício com drenagem espontânea de secreção purulenta em palato duro e osso alveolar (necrótico) exposto (área de 25 alvéolo dental) [Figura 1]. A mucosa da região palatina circundante apresentava sinais de hiperemia, edema e orifício de bordas irregulares com drenagem ativa de secreção de caráter purulento.

A tomografia computadorizada sem contraste da região craniomaxilofacial revelou lesões osteolíticas envolvendo o osso alveolar maxilar esquerdo e o antro maxilar [Figura 2]. Cintilografia óssea evidenciou aumento de radioatividade na projeção dos seios etmoidais e maxilar esquerdos [Figura 3]. Com base nos achados clínicos e radiológicos, foi feito um diagnóstico provisório de osteomielite de maxila esquerda, presumindo-se ser de origem bacteriana. Uma amostra de pus foi apropriadamente retirada e enviada ao departamento de microbiologia para cultura de rotina e teste de sensibilidade.

A paciente foi internada e preparada para sequestrectomia e saucerização para limpeza e remoção de tecido desvitalizado sob anestesia geral. Antes da intervenção, exames bioquímicos, sorológicos e hematológicos de rotina foram realizados. Todos os relatórios de teste apareceram dentro dos limites normais, exceto níveis significativamente elevados de FBS e PPBS (230 e 450 mg / dl, respectivamente). Esses foram monitorados e controlados em consulta com o endocrinologista, iniciando um regime de insulina apropriado. O regime profilático de antibióticos foi iniciado incluindo injeções intravenosas (IV) de Cefuroxima sódica 1 g em intervalos de 12 horas e Metronidazol 500 mg em intervalos de

8 horas.

Sem melhora observada, novamente sob anestesia geral e condições assépticas totais, foram realizados sequestrectomia e desbridamento do osso necrótico por via intraoral. A amostra de tecido duro e mole excisada foi colocada em solução salina formal a 10% e água destilada estéril e enviada para exame histopatológico e microbiológico, respectivamente.

O exame microbiológico envolveu a triagem de hifas fúngicas usando a técnica de coloração Gomori metenamina prata (GMS).

O pós-operatório foi sem intercorrências. O regime de antibióticos foi continuado por 5 dias com curativos regulares duas vezes ao dia.

O pus aspirado e enviado para cultura antes da cirurgia era estéril. O tecido foi homogeneizado em condições assépticas e submetido à exame bacteriano (aeróbio e anaeróbio), tubercular, de cultura fúngica, coloração de Gram, coloração de Ziehl-Neelsen (ZN) e hidróxido de potássio (KOH). A coloração de Gram revelou um bom número de células de pus e nenhuma bactéria. O esfregaço de ZN também foi negativo para bacilos álcool-ácido resistentes. No entanto, a preparação de KOH mostrou hifas hialinas não septadas largas. Os laudos de cultura bacteriana e tuberculosa eram estéreis. O relatório da cultura fúngica mostrou um crescimento mole tipo algodão, branco acinzentado, no 7º dia de incubação. Pela montagem de lactofenol algodão azul do crescimento, foi identificado ser *Mucor*. Uma cultura de fungos repetida da mesma amostra foi realizada para descartar contaminação. No entanto, um crescimento misto de *Mucor* e *Aspergillus* spp. foi obtido na 8º dia.

A histopatologia do tecido sob colorações especiais, como hematoxilina e eosina (H e E), ácido periódico-Schiff (PAS), (GMS) destacou a presença de hifas não septadas largas e hifas septadas ramificadas em ângulo agudo e formas de levedura. As características eram consistentes para a invasão do osso por fungos com as espécies *Mucor* e *Aspergillus*.

Levando em consideração as evidências microbiológicas e histopatológicas, foi feito o diagnóstico de osteomielite fúngica secundária à invasão tecidual das espécies de *Mucor* e *Aspergillus*. Posteriormente, o tratamento antifúngico com anfotericina B IV (1 mg / kg / dia) e voriconazol oral (200 mg 12 horas) foi iniciado com monitoramento de teste de função renal, teste de função hepática, hemograma completo e nível de açúcar no sangue. Após 8 doses de infusões de anfotericina B, o paciente desenvolveu leucocitose neutrofilica, então, a anfotericina B foi suspensa e o voriconazol oral foi continuado por 12 semanas.

O tratamento da osteomielite e da mucormicose também se baseou no controle das comorbidades e na estabilização clínica com controle glicêmico rigoroso, terapia antimicrobiana, antifúngica e intervenção cirúrgica da maxila envolvida com remoção de todo o osso necrótico e tecidos moles associados.

A paciente recebeu um obturador e foi mantida em acompanhamento. A cicatrização pós-operatória foi satisfatória. Não houve recorrência da doença após 2 anos de acompanhamento.



Figura 1. (A) Fístula oroantral com exteriorização de secreção purulenta; (B) Hipertrofia gengival; (C) Exposição óssea de alveolo dentário em topografia de 25º elemento dentário.



Figura 2. Tomografia computadorizada de seios da face evidenciando erosões ósseas com formação de fístula oroantral de assoalho de seios maxilares/processos alveolares de maxilas, além de esclerose óssea difusa em maxila, seio esfenoidal, palato duro, ápice petroso e clivus, correspondendo a osteomielite.

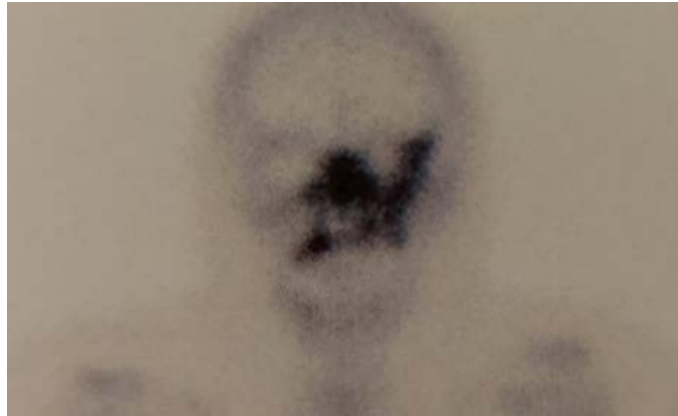


Figura 3. Cintilografia óssea evidenciando aumento de radioatividade na projeção dos seios etmoidais e maxilar esquerdos.

DISCUSSÃO

A mucormicose é uma doença causada por fungos saprofitos, pertencentes à ordem *Mucorales* e classe *Zigomicetos*. É uma infecção oportunista, rara, angioinvasiva, rapidamente progressiva, considerada uma das formas de progressão mais rápidas e letais entre as infecções fúngicas, que geralmente começa no nariz e nos seios paranasais. Apesar de rara, ocupa terceiro lugar entre as micoses invasivas em pacientes com imunossupressão, perdendo para candidíase e aspergilose. Sua baixa incidência na região maxilofacial é atribuída a rica vascularização dessa região anatômica (NOVAS et al, 2011; SRIVASTAVA, MOHPATRA, MAHAPATRA, 2019; MENGJI et al, 2016; SELVAMANI et al, 2015).

A contaminação ocorre com maior frequência através da inalação de esporangiósporos, já que esporos desses organismos são dispersos no ar a partir de material em decomposição e, ocasionalmente, por ingestão de alimentos contaminados ou inoculação traumática, por exemplo, em mucosa traumatizada pós extração dentária (PRAKASH, CHAKRABARTI, 2019; MENGJI et al, 2016; SELVAMANI et al, 2015).

Associados a infecções humanas, encontramos onze gêneros e aproximadamente vinte e sete espécies de *Mucorales*, sendo o mais frequentemente encontrado globalmente (60%) o *Rhizopus oryzae*, também denominado *Rhizopus arrhizus*, seguido por *Lichtheimia*, *Apophysomyces*, *Rhizomucor* e espécies de *Cunninghamella* (PRAKASH, CHAKRABARTI, 2019; NOVAS et al, 2011).

Esses organismos são aeróbios, mas podem viver de dois a cinco dias *in vivo*, tendem à invasão vascular com formação de trombos dentro dos vasos sanguíneos, culminando na diminuição do suprimento sanguíneo e necrose do tecido (MENGJI et al, 2016).

Dentre os fatores predisponentes associados à infecção, destacam-se estados de comprometimento do sistema imunológico: diabetes mellitus que varia de 17% a 88% globalmente, malignidade hematológica, transplantes de órgãos sólidos e terapia com corticoste-

roides. Raramente ocorre em indivíduos imunocompetentes (NOVAS et al, 2011; MENGJI et al, 2016; VOLSKY, HILLMAN, 2017). A paciente do caso em questão era diabética mal controlada.

A maior vulnerabilidade para isquemia tecidual está associada a doenças vasculares periféricas que cursam com microangiopatia e aterosclerose, além dos níveis glicêmicos elevados que reduzem a capacidade granulocítica e ação fagocítica e de adesão endotelial de neutrófilos. A característica angioinvasiva faz com que o envolvimento sistêmico seja rápido (NOVAS et al, 2011; SRIVASTAVA, MOHPATRA, MAHAPATRA, 2019; MENGJI et al, 2016).

Apresentações clínicas por envolvimento sistêmico são variáveis, sendo a forma rinocerebral a mais frequente, geralmente observada em pacientes com diabetes de difícil controle ou em cetoacidose diabética, seguida das formas pulmonar, gastrointestinal, cutânea ou disseminada (PRAKASH, CHAKRABARTI, 2019; NOVAS et al, 2011; MENGJI et al, 2016; SELVAMANI et al, 2015).

A mucormicose rinocerebral tende a se iniciar nos tecidos nasais e sua disseminação ocorre por extensão direta para os seios paranasais e para a órbita. Alvéolo de extração dentária com contaminação externa constitui porta de entrada incomum, porém, com maior agressividade. Os sinais e sintomas dessa forma incluem sintomas não oftalmológicos como febre, cefaleia, edema e dor facial, rinorreia, epistaxe, úlceras nasal e palatina, parestesias e alterações do nível de consciência. O envolvimento orbitário e ocular decorrem da extensão direta da doença, apresentando-se com sintomas de dor e edema ocular, alterações da acuidade visual, oftalmoplegia, proptose e outros. Já a extensão cerebral pode ocorrer a partir dos seios etmóide e esfenóide ou fissura orbitária superior por via perineural. Crostas enegrecidas de aspecto necrótico na cavidade nasal que podem se estender para face são achados clássicos no exame otorrinolaringológico (PRAKASH; CHAKRABARTI, 2019; NOVAS et al, 2011; SRIVASTAVA, MOHPATRA, MAHAPATRA, 2019; MENGJI et al, 2016; KHAN et al, 2018).

A taxa de mortalidade varia de acordo com o local acometido pela infecção e fatores clínicos individuais associados, variando de 10% a 100%, em particular, a mucormicose do seio maxilar apresenta prognóstico reservado e alta taxa de mortalidade (46%) (PRAKASH, CHAKRABARTI, 2019; SRIVASTAVA, MOHPATRA, MAHAPATRA, 2019).

O diagnóstico é estabelecido histologicamente por coloração com hematoxilina e eosina através da identificação de hifas largas (10-50 μm), de formato irregular, com ramificação em ângulo reto, não septadas ou esparsamente septadas em forma de fita. Diferentemente do diagnóstico de *Aspergillus*, em que a hifa é mais estreita e frequentemente septada. A cultura do tecido infectado em meio próprio pode determinar o gênero e a espécie do organismo, através da técnica de coloração com metenamina de prata de Grocott é identificado

o organismo nas paredes dos vasos (PRAKASH, CHAKRABARTI, 2019; NOVAS et al, 2011; MOHAMMADI et al, 2014; MENGJI et al, 2016).

Exames de imagem auxiliam na determinação da extensão da invasão do tecido, sendo a tomografia computadorizada e a ressonância magnética dos seios paranasais os exames mais utilizados nessa avaliação. Os achados da tomografia computadorizada com contraste incluem espessamento mucoso, destruição óssea irregular e infiltração de tecidos moles. Os achados da tomografia computadorizada geralmente são inespecíficos ou não característicos e as alterações ósseas são observadas tardiamente na evolução da doença, quando a necrose tecidual já se estabeleceu. A ressonância nuclear magnética é útil na determinação da extensão cerebral e no planejamento cirúrgico. A principal limitação destes métodos consiste no fato de estágios precoces de mucormicose poderem apresentar estudo normal de tomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética. Os estudos de medicina nuclear também podem contribuir para o diagnóstico e o acompanhamento (PRAKASH, CHAKRABARTI, 2019; NOVAS et al, 2011; MOHAMMADI et al, 2014; MENGJI et al, 2016; CHAPMAN, CHOUDHARY, SINGHAL, 2020; VOLSKY, HILLMAN, 2017).

A terapêutica baseia-se no controle dos fatores de risco subjacentes, suporte clínico, terapia antifúngica e desbridamento cirúrgico (NOVAS et al, 2011; SRIVASTAVA, MOHPATRA, MAHAPATRA, 2019).

As drogas antifúngicas indicadas incluem anfotericina B e a anfotericina B lipossomal. A anfotericina B para controle adequado da doença é administrada em doses elevadas, porém, os possíveis efeitos adversos em decorrência da dose incluem toxicidade renal e hepática, distúrbios eletrolíticos e hematológicos. Monitoramento de eletrólitos como magnésio e fosfatos e testes de função renal são realizados no seguimento do tratamento. Limitação terapêutica ocorre por incapacidade de penetração deste fármaco através da barreira hematoencefálica, tornando-o ineficaz no tratamento de extensões cerebrais da doença. O tratamento de eleição para casos em que já exista disfunção renal é a anfotericina B lipossomal devido seu baixo potencial nefrotóxico. Câmara de oxigênio hiperbárico consiste em terapia adjuvante que atua na indução de neovascularização, aumentando a tensão de oxigênio nas áreas hipóxicas o que auxilia na cicatrização dos tecidos afetados, atividade antifúngica por inibição da acidose láctica, aumento da fagocitose e aumento da atividade dos leucócitos polimorfonucleares (NOVAS et al, 2011; SRIVASTAVA, MOHPATRA, MAHAPATRA, 2019; MENGJI et al, 2016).

Além da melhora clínica, a obtenção de culturas negativas da lesão estabelece critérios para cura, permitindo assim a programação da correção do defeito cirúrgico.

CONCLUSÃO

Pacientes imunossuprimidos são vulneráveis a infecções fúngicas como a mucormicose craniofacial que, embora rara, é uma doença agressiva e potencialmente fatal nesta população. Diabetes mellitus é uma doença de alta prevalência mundial e é o principal fator predisponente para mucormicose. O diagnóstico definitivo constitui um dilema médico em função da evolução fulminante, de dificuldades técnicas na realização de exames diagnósticos específicos e da escassez de ocorrências e notificações. O diagnóstico precoce após suspeita clínica baseada na história e no exame clínico, auxiliado por estudo radiográfico, juntamente com a confirmação histopatológica são necessários para determinar o início imediato do tratamento, que é essencial para redução das taxas de mortalidade.

REFERÊNCIAS

CHAPMAN, P. R.; CHOUDHARY, G.; SINGHAL, A. Skull Base Osteomyelitis: A Comprehensive Imaging Review. *AJNR Am J Neuroradiol.* v. 42, n. 3, 2020. p. 404-413.

KHAN, M.A. et al. A Comprehensive Review of Skull Base Osteomyelitis: Diagnostic and Therapeutic Challenges among Various Presentations. *Asian J Neurosurg.* v. 13, n. 4, 2018. p. 959-970.

MENGJI, A. K. et al. Mucormycosis in a surgical defect masquerading as osteomyelitis: a case report and review of literature. *Pan Afr Med J.* v. 23, n. 16, 2016. p. 1-10.

MOHAMMADI, R. et al. A successful treatment of rhinocerebral mucormycosis due to *Rhizopus oryzae*. *J Res Med Sci.* v. 9, n. 1, 2014. p. 72-4.

NOVAS, A.C. et al. Mucormicose naso-sinusal – casos clínicos e revisão da literatura. *Revista Portuguesa De Otorrinolaringologia e Cirurgia De Cabeça E Pescoço.* v. 49, n. 2, 2011. p. 101-105.

PRAKASH, H.; CHAKRABARTI, A. Global Epidemiology of Mucormycosis. *J Fungi (Basel).* v. 5, n. 1, 2019. E26.

SCHREIBER, A. et al. Skull base osteomyelitis: clinical and radiologic analysis of a rare and multifaceted pathological entity. *Neurosurg Rev.* v. 44, n. 1, 2021. p. 555-569.

SELVAMANI, M. et al. Mucormycosis causing maxillary osteomyelitis. *J Nat Sci Biol Med.* v. 6, n. 2, 2015, p. 456-9.

SRIVASTAVA, A.; MOHPATRA, M.; MAHAPATRA, A. Maxillary Fungal Osteomyelitis: A Review of Literature and Report of a Rare Case. *Ann Maxillofac Surg.* v. 9, n. 1, 2019. p. 168-173.

VOLSKY, P.G.; HILLMAN, T.A. Fungal skull base osteomyelitis: Emerging microbial identification techniques. *Laryngoscope.* v. 127, n. 1, 2017. p. E5-E7.