

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA**

KELLI PATRÍCIA ALVES

**REALIDADE E DESAFIOS DE INFECÇÕES EMERGENTES POR
Rhodotorula spp. EM PACIENTES HOSPITALIZADOS.**

Florianópolis-SC
2019

KELLI PATRÍCIA ALVES

**REALIDADE E DESAFIOS DE INFECÇÕES EMERGENTES POR
Rhodotorula spp. EM PACIENTES HOSPITALIZADOS.**

Trabalho de Conclusão de Curso submetido à
Universidade Federal de Santa Catarina como
requisito necessário para a conclusão do
curso de graduação em farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Jairo Ivo dos Santos

Florianópolis-SC
2019

KELLI PATRÍCIA ALVES

**REALIDADE E DESAFIOS DE INFECÇÕES EMERGENTES POR
Rhodotorula spp. EM PACIENTES HOSPITALIZADOS.**

Trabalho de Conclusão de Curso submetido à
Universidade Federal de Santa Catarina como
requisito necessário para a conclusão do
curso de graduação em farmácia.

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Jairo Ivo dos Santos
Orientador

Prof.^a Ms. Berenice PaganiNappi
Membro da banca

Ms. Sara Letícia Kretzer
Membro da banca

Florianópolis, 02 de julho de 2019.

Gratidão primeiramente a Deus pela vida e saúde, que me possibilitou chegar até aqui.

Dedico aos meus pais Margarete Cunha e Remi Alves e aos professores Berenice Pagani Nappi e Jairo Ivo dos Santos pelo apoio, conhecimentos e horas dedicadas no desenvolvimento deste trabalho.

RESUMO

Rhodotorula spp. é uma levedura emergente responsável por causar infecções oportunistas em humanos. Atualmente aparece como agente etiológico em quadros de septicemias, onicomicoses, meningites, ventriculites, pneumonias, peritonites e endoftalmites. No cenário hospitalar este fungo é responsável por 2% dos casos de fungemias segundo diversos estudos epidemiológicos. Estima-se que nos casos com complicações mais graves a mortalidade seja de 15%. Este estudo objetiva conhecer o perfil epidemiológico, clínico e terapêutico das infecções causadas por *Rhodotorula* spp. no ambiente hospitalar. Foi elaborada uma revisão bibliográfica de artigos científicos e relatos de caso publicados entre os anos de 2008 a 2018 a partir de três bases de dados: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Medline) e Scientific Electronic Library Online (Scielo). Pode-se constatar na análise dos casos que os pacientes acometidos por *Rhodotorula* spp. são preferencialmente adultos acima de 40 anos imunocomprometidos e portadores de doenças crônicas ou dispositivos invasivos. Os relatos destas infecções são mais concentrados nos continentes Asiático e Europeu. As espécies patogênicas prevalentes em humanos foram *Rhodotorula mucilaginosa* em casos de infecções invasivas e *Rhodotorula glutinis* como causador de infecções superficiais. No Brasil os casos se concentram mais nas regiões Sudeste e Sul. O diagnóstico laboratorial é baseado em métodos convencionais de identificação como hemoculturas e testes bioquímicos. As técnicas moleculares servem como complemento para a confirmação da espécie, mas devido ao seu alto custo não são utilizados na rotina. O antifúngico mais utilizado foi a anfotericina B Lipossomal por um período médio de duas semanas. Em geral, 80% dos pacientes apresentaram bom prognóstico sem recidivas após a terapia antifúngica adequada. O rápido isolamento desta levedura e o conhecimento de seu perfil de susceptibilidade são fundamentais para o desfecho clínico favorável. Identificar a origem da infecção e promover ações preventivas em ambientes hospitalares, a fim de controlar as infecções causadas por *Rhodotorula* spp. é desafiador tanto para pesquisadores quanto profissionais da saúde.

Palavras-chave: *Rhodotorula*. Infecção hospitalar. Fungos emergentes.

ABSTRACT

Rhodotorula spp. is an emerging yeast responsible for causing opportunistic infections in humans. It currently appears as an etiological agent in septicemia, onychomycosis, meningitis, ventriculitis, pneumonia, peritonitis and endophthalmitis. In the hospital scenario, this fungus is responsible for 2% of the cases of fungemia according to several epidemiological studies. It is estimated that in cases with more severe complications mortality is 15%. This study aims to know the epidemiological, clinical and therapeutic profile of infections caused by *Rhodotorula* spp. in the hospital environment. A bibliographic review of scientific articles and case reports published between the years 2008 and 2018 was prepared from three databases: Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences (Lilacs), Medical Literature Analysis and Retrieve System Online (Medline) and Scientific Electronic Library Online (Scielo). It can be verified in the analysis of the cases that the patients affected by *Rhodotorula* spp. are preferably immunocompromised adults over 40 years of age and carriers of chronic diseases or invasive devices. Reports of these infections are more concentrated in the Asian and European continents. The pathogenic species prevalent in humans were *Rhodotorula mucilaginosa* in cases of invasive infections and *Rhodotorula glutinis* as the cause of superficial infections. In Brazil cases are concentrated more in the Southeast and South regions. The laboratory diagnosis is based on conventional methods of identification such as blood cultures and biochemical tests. Molecular techniques serve as a complement for species confirmation, but because of their high cost they are not used routinely. The most commonly used antifungal was amphotericin B Liposomal for an average of two weeks. In general, 80% of the patients had a good prognosis without recurrence after adequate antifungal therapy. The rapid isolation of this yeast and the knowledge of its susceptibility profile are fundamental for the favorable clinical outcome. Identify the origin of the infection and promote preventive actions in hospital settings in order to control infections caused by *Rhodotorula* spp. is challenging for both researchers and health professionals.

Keywords: Rhodotorula. Hospital infection. Emerging fungi.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Lesões superficiais de pele causadas por <i>Rhodotorula</i> spp.....	12
Figura 2- Lesões ulcerativas bilaterais causadas por <i>Rhodotorula</i> spp.....	12
Figura 3- Máculas eritematosas com bordas pustulares na perna.....	13
Figura 4- Onicomicose por <i>Rhodotorula</i> spp., com onicólise e descoloração das unhas dos pés.....	13
Figura 5 - Infiltrado estromal causando comprometimento da camada córnea.....	13
Figura 6- Número de casos de infecções por <i>Rhodotorula</i> spp. nos continentes relatados entre 2008-2018.....	23
Figura 7 – Colônia macroscópica de <i>Rhodotorula</i> spp. cultivada em ágar batata dextrose.....	24
Figura 8- Microscopia de <i>Rhodotorula</i> spp. corados por azul de lactofenol em aumento de 40x.....	25
Figura 9- Coloração de Gram de colônias de <i>Rhodotorula</i> spp.....	25
Figura 10– Capacidade de <i>Rhodotorula</i> spp. em hidrolisar a uréia a partir da enzima urease.....	42
Figura 11 – Fungos semelhantes macroscopicamente a <i>Rhodotorula</i> spp.....	43

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Resumo geral dos relatos de casos de infecções por <i>Rhodotorula</i> spp. no mundo entre 2008-2018.....	36
Quadro 2 - Resumo geral dos relatos de casos de infecções por <i>Rhodotorula</i> spp. no Brasil entre 2008-2018.....	39
Quadro 3 - Características gerais dos relatos de casos apresentados no Brasil e Mundo entre 2008-2018.....	40
Quadro 4 - Características diferenciais entre fungos semelhantes a <i>Rhodotorula</i> spp	45
Quadro 5 - Tratamentos e resultados de Infecções por <i>Rhodotorula</i> spp.....	48

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS - *Acquired Immune Deficiency Syndrome*

ANVISA- Agência Nacional de Vigilância Sanitária

BDER – Banco de Dados de Espectros de Referência

BOPO- Bronqueolite Obliterante com Pneumonia em Organização

CCIH – Controle de Infecção Hospitalar

CIM – Concentração Inibitória Mínima

CMV – Citomegalovírus

CVC – Cateter Venoso Central

DLSO – Onicomicose Subungueal Distal e Lateral

DM – *Diabetes Mellitus*

DNA – Ácido Desoxirribonucleico

ECG – Eletrocardiograma

EUA – Estados Unidos da América

FC – Frequência Cardíaca

GBM – Glioblastoma Multiforme

HIV – *Human Immunodeficiency Virus*

IRC – Insuficiência Renal Crônica

ITS – Espaço Interno Transcrito

IV – Intravenoso

LCR – Líquido Cefalorraquidiano

LLC- Leucemia Linfocítica Crônica

LMA – Leucemia Mielocítica aguda

MALDI-TOF MS– *Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization-Time Of Flight*

NP – Nutrição parenteral

OMS- Organização Mundial da Saúde

PA – Pressão Arterial

PCR – Reação em Cadeia da Polimerase

PCT –Procalcitonina

RX – Raio-X

SDA- *Sabouraud Dextrose Agar*

TAC – Tomografia Axial Computadorizada

TC – Tomografia Computadorizada

UTI – Unidade de Terapia Intensiva

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	11
2. OBJETIVOS	17
2.1 Objetivo Geral.....	17
2.2 Objetivos Específicos.....	17
3. JUSTIFICATIVA	18
4. METODOLOGIA	19
4.1 Fontes utilizadas.....	19
4.2 Critérios de Inclusão	19
4.3 Critérios de Exclusão	19
5. REVISÃO DA LITERATURA	20
5.1 Infecção Hospitalar Fúngica.....	20
5.2 Gênero <i>Rhodotorula</i> spp.....	21
5.3 Aspectos epidemiológicos de <i>Rhodotorula</i> spp.....	22
5.4 Aspectos macroscópicos e microscópicos do gênero <i>Rhodotorula</i> spp.....	24
5.5 Casos no mundo.....	26
5.6 Casos no Brasil.....	34
5.7 Avanços no diagnóstico de <i>Rhodotorula</i> spp.....	41
5.8 Estudos de Suscetibilidade a antifúngicos e tratamento das infecções por <i>Rhodotorula</i> spp.....	47
5.9 Medidas profiláticas no controle de infecções hospitalares.....	51
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	53
REFERÊNCIAS	55

1 INTRODUÇÃO

No século XXI o aprimoramento de técnicas referentes ao diagnóstico clínico, laboratorial e a terapêutica medicamentosa em relação a pacientes hospitalizados tem aumentado a sobrevivência dos mesmos. Em contrapartida, expõe os indivíduos aos microrganismos potencialmente infectantes do próprio ambiente devido ao longo período de internação associado a imunossupressão, contribuindo para patologias nosocomiais (ANUNNATSIRI; CHETCHOTISAKD; MOOTSIKAPUN, 2009).

Infecções hospitalares são aquelas adquiridas após a entrada do paciente no hospital e que se manifestam durante a internação ou após a alta, estando relacionadas ao manejo com o doente (BRASIL, 1998). São consideradas um agravante problema de saúde pública, uma vez que elevam os riscos de morbidades e mortalidades, implicando em prolongado tempo de internação e gastos adicionais para a unidade (SOUSA et al., 2008).

Uma ampla gama de microrganismos como bactérias, vírus e fungos podem apresentar perfil oportunista sendo causadores destas enfermidades (FISCHER et al., 2016). Os indivíduos suscetíveis às infecções oportunistas são aqueles que apresentam patologias como malignidades hematológicas, *Acquired Immune Deficiency Syndrome* (AIDS), insuficiência renal crônica (IRC) e *diabetes mellitus* (DM) (GARCÍA-SUÁREZ et al., 2011). Destaca-se ainda, o cenário hospitalar com constante avanço nas modalidades agressivas de tratamentos e procedimentos invasivos nas unidades de terapia intensiva (UTI), cirurgias, transplantes, nutrição parenteral (NP), antibióticos de amplo espectro, terapias citostáticas e uso de catéter venoso central (CVC) por longos períodos, sendo esta a forma mais comum de infecções oportunistas por leveduras (TUON; ALMEIDA; COSTA, 2007).

Neste cenário *Rhodotorula* spp. é o agente etiológico em aproximadamente 2% dos casos de fungemias reportados em diferentes estudos epidemiológicos (KRCMERY et al., 2002; TUON & COSTA, 2008; DUGGAL et al., 2011; AZIE et al., 2012). Segundo estudo de Almeida et al. (2008) este pode ser o terceiro gênero de levedura mais isolada em hemoculturas.

Este gênero foi descoberto por F.C. Harrison, em 1927 e até 1985 não era identificado como patógeno em humanos (ALMEIDA et al., 2008; PERETZ et al., 2018). Nas três últimas décadas várias espécies estão emergindo em quadros clínicos de diferentes níveis de complexidade variando desde o envolvimento de

pele (Figuras 1, 2 e 3) e anexos (Figura 4) até casos mais graves de fungemias, meningites, ventriculites, septicemias, pneumonias, peritonites e ceratites (Figura 5) especialmente em pacientes imunocomprometidos (KRZSCIAK & MACURA, 2010; ALTUN et al.,2014).

Figura 1: Lesões superficiais de pele causadas por *Rhodotorula* spp.



FONTE: JAEGER et al., 2011.

Figura 2: Lesões ulcerativas bilaterais causadas por *Rhodotorula* spp.



FONTE: TLIGUI et al.,2018.

Figura 3: Máculas eritematosas com bordas pustulares na perna.



FONTE: COPPOLA et al., 2014.

Figura 4: Casos de onicomicose com onicólise e descoloração das unhas dos pés.



FONTE: ALTUN et al., 2014.

Figura 5: Infiltrado estromal causando comprometimento da camada córnea.



FONTE: GIOVANNINI et al., 2014.

O fato destas leveduras apresentarem afinidade por diferentes ecossistemas, sugere a informação de que algumas de suas espécies são causadoras de contaminação humana via fecal-oral por meio de rios poluídos e águas eutrofizadas favorecendo crescimento de cepas do gênero, contaminando a microbiota intestinal de pescados. Isto fomenta uma associação da infecção com pacientes imunocompetentes (COOPER, 2011).

As manifestações clínicas podem apresentar caráter disseminado e atingir diferentes órgãos e tecidos como meninges, pulmões, abdômen, rins, fígado, olhos e coração (WIRTH & GOLDANI, 2012).

A literatura aponta que na maioria das vezes as manifestações cutâneas estão associadas com úlceras de difícil cicatrização, manchas brancas na mucosa oral acompanhadas de quadro febril, calafrios, dores musculares, taquicardia e hipotensão (KAUR; WADHWA; AGARWAL, 2007). As complicações são graves e a mortalidade por *Rhodotorula* spp. é estimada em 12% a 20% dos casos de fungemia, influenciada por fatores de riscos como: infecções concomitantes, desequilíbrios nutricionais e resistência intrínseca aos antifúngicos (ALMEIDA et al., 2008; RAMANA et al., 2013).

No diagnóstico clínico, a sintomatologia não apresenta grande relevância, pela inespecificidade dos mesmos e semelhança a outros quadros nosocomiais. Este fato dificulta o diagnóstico e posterga o tratamento, favorecendo o aumento das taxas de morbimortalidades por infecções do gênero em estudo (POLVI et al., 2015).

O primeiro caso de infecção por este fungo foi descrito na década de 1960 nos Estados Unidos (EUA). Uma paciente mulher de 47 anos com reumatismo apresentou endocardite por *Rhodotorula* spp. com desfecho fatal (LOURIA; GREENBERG; MOLANDER, 1960; TUON; ALMEIDA; COSTA, 2007). Atualmente esta levedura é causa de infecções em todo o mundo, com maior frequência na região da Ásia (MICELI; A DIAZ; A LEE, 2011).

No Brasil há poucos relatos de infecções por este fungo. Colombo et al. (1997) foram os responsáveis por descrever o primeiro caso brasileiro que se tratava de fungemia por *Rhodotorula glutinis*. O paciente foi uma criança com leucemia aguda em quimioterapia, a qual não apresentou prognóstico favorável e veio a óbito por choque cardiogênico. Recentemente (2017), foi relatado um caso no hospital universitário Pedro Ernesto (HUPE/RJ), *Rhodotorula mucilaginosa* foi isolada de

uma mulher de 45 anos, transplantada renal e o caso apresentou resultado favorável com Anfotericina B Lipossomal (CABRAL et al., 2017).

Os métodos de identificação convencionais são baseados em características fisiológicas e macro/micro morfológicas das colônias. Esses testes são realizados a partir do isolamento da levedura em cultura. Os métodos bioquímicos são fundamentais para confirmação do gênero. Técnicas moleculares são utilizadas como complemento principalmente em países desenvolvidos. Apesar de apresentarem alta confiabilidade, poucos laboratórios no Brasil estão equipados devido ao seu alto custo. (ALMEIDA et al., 2005).

O tratamento antifúngico para infecções causadas por esta levedura ainda não é consenso. Alguns autores sugerem que apenas a retirada do cateter venoso central (CVC) sem nenhum medicamento específico é uma medida suficiente para reversão do quadro (HEALEY et al., 2016; LOCKHART et al., 2016). De acordo com a literatura, o melhor manejo para estas infecções é a remoção do CVC em conjunto com a terapia antifúngica prescrita (GARCÍA-SUÁREZ et al., 2010; WIRTH & GOLDANI, 2012).

A terapia medicamentosa não é padronizada, porém estudos de suscetibilidade demonstram que anfotericina B e flucitosina apresentam ótimos resultados terapêuticos, sendo esta a associação de primeira escolha para o tratamento de acordo com a Sociedade Européia de Microbiologia Clínica. No Brasil voriconazol vem substituindo o uso da flucitosina, pois desde 2006 este está indisponível devido a questões de importação e rápida resistência. Novos agentes antifúngicos como ravuconazol e posaconazol apresentam boa atividade *in vitro* contra este fungo e são futuros candidatos para o tratamento dessas infecções (ARENDRUP et al., 2014).

De acordo com Krcmery et al. (2002), com o uso de antifúngicos em média 85% dos pacientes sobrevive, o que caracteriza *Rhodotorula* spp. como um patógeno de baixa virulência em relação a outros fungos como *Candida* spp. e *Trichosporon* spp.

Sabe-se que atualmente o medicamento fluconazol e a classe equinocandinas são ineficazes no tratamento de infecções causadas por *Rhodotorula* spp. (WIRTH & GOLDANI, 2012). Isso se explica pelo seu uso como profilaxia generalizada por longos prazos, acarretando no desenvolvimento de resistência a estes agentes (GAMALETSSOU; WALSH; SIPSAS, 2018). Dessa forma,

estudos de suscetibilidade aos antifúngicos são fundamentais no manejo seguro do tratamento.

Diante do exposto, a diversidade e complexidade dos fungos, com destaque aos emergentes implicados em diversos quadros clínicos devem ter especial atenção quanto às pesquisas no âmbito de desenvolvimento de técnicas e procedimentos de diagnóstico micológico. A correta identificação do agente etiológico se faz necessária para conduzir um manejo terapêutico específico e diminuir a subnotificação quanto aos fungos oportunistas emergentes no ambiente hospitalar.

2 OBJETIVOS

2.1 GERAL

Revisar na literatura infecções fúngicas causadas por *Rhodotorula* spp. em pacientes hospitalizados.

2.2 ESPECÍFICOS

- Fazer uma revisão bibliográfica narrativa descritiva dos aspectos clínicos, metodologias laboratoriais e perfil epidemiológico de infecções causadas por *Rhodotorula* spp. no ambiente hospitalar.
- Avaliar as terapias antifúngicas utilizadas para tratamento de infecções causadas por este fungo.
- Descrever possíveis medidas profiláticas contra infecções oportunistas por *Rhodotorula* spp. em pacientes hospitalizados.

3 JUSTIFICATIVA

As infecções nosocomiais são um grande problema de saúde pública atualmente. Com a evolução das tecnologias em procedimentos invasivos e avanços diagnósticos, paralelamente, aumentou a exposição aos fatores de riscos relacionados aos indivíduos.

As enfermidades no ambiente hospitalar abrangem uma ampla gama de microrganismos oportunistas. Dentre estes se destacam as infecções causadas por fungos emergentes como *Rhodotorula* spp., pouco elucidados pela literatura e responsáveis por uma considerável parte das morbimortalidades em pacientes imunocomprometidos. Sendo assim, esta pesquisa é importante para ampliar conhecimentos e conscientizar os profissionais da saúde a reconhecerem *Rhodotorula* spp. como um agente infeccioso oportunista e emergente de forma a incluir o gênero no diagnóstico diferencial das infecções hospitalares.

4 METODOLOGIA

4.1 FONTES UTILIZADAS

Para esta pesquisa de revisão narrativa da literatura, foram utilizados artigos selecionados de periódicos e revistas de relevância científica nacional e internacional. A busca bibliográfica foi realizada em bases de dados, a citar: Periodico/Capes, Scientific Electronic Library Online (SCIELO), PUBMED e LILACS.

Foram utilizados os seguintes descritores, em português e inglês: “infecções fúngicas emergentes”, “*emerging funga infections*” “*Rhodotorula*” “*rubra*” “leveduras pigmentadas” “infecção hospitalar fúngica” “*pigmented yeast*” “fungemia”, “*systemic funga infections*”, “*Rhodotorula mucilaginosa*”, “*Rhodotorula glutinis*”, “*Rhodotorula minuta*” “*non-Candida fungaemia*”. Foram buscados artigos onde se encontram um dos descritores citados e que foram publicados nos últimos dez anos, correspondendo aos anos de 2008 à 2018.

4.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Para a seleção dos artigos e inclusão na presente revisão bibliográfica foram adotados os seguintes critérios:

- a) Publicados na língua portuguesa ou inglesa;
- b) Disponibilidade do texto completo na base de dados;
- c) Estudos que citem *Rhodotorula* spp. como agente de infecções superficiais ou sistêmicas em hospitais, aspectos clínicos, laboratoriais, epidemiológicos, patogênicos e terapêuticos.
- d) Enfoque em humanos, sem restrição de sexo e idade.

4.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Nesta revisão bibliográfica foram excluídos artigos publicados antes de 2008; Publicações em outros idiomas que não português ou inglês; artigos nos quais *Rhodotorula* spp. não seja o agente causal da infecção; estudos em animais; relatórios e pareceres técnicos; entre outros que não atenderam os objetivos deste estudo.

5 REVISÃO DA LITERATURA

5.1 Infecção Hospitalar Fúngica

Há aproximadamente duas décadas a frequência dos fungos oportunistas tem aumentado significativamente, principalmente em pacientes imunodeprimidos e hospitalizados (OTTONI et al., 2014).

As infecções hospitalares definem-se como o agravo adquirido pelo paciente após a admissão em hospital ou unidade de saúde. Geralmente é subjacente a sua condição de saúde original. Pode se manifestar durante a internação ou após a alta, desde que relacionada à internação ou a procedimentos hospitalares (TORTORA; FUNKE e CASE, 2005).

Estas enfermidades ocorrem devido a fatores relacionados tanto ao hospedeiro quanto ao fungo. Muitas são de origem endógena através da colonização mucocutânea, mas podem também ser adquiridas por via exógena através das mãos de profissionais da área da saúde, soluções contaminadas e instrumentos usados em procedimentos hospitalares, facilitando os surtos locais (MARTINS-DINIZ et al., 2005; RUIZ; PEREIRA, 2016).

Neste ambiente, as unidades de terapia intensiva representam um ponto de conexão entre os pacientes graves geralmente em uso de terapias agressivas, e patógenos resistentes, que são atraídos principalmente pelo longo período de internação associado ao uso de terapias antimicrobianas prolongadas (LOSS et al., 2011).

Os fungos oportunistas são geralmente encontrados em solo, água e plantas e não como agentes patogênicos. Entretanto sob condições de imunossupressão, os fungos exercem sua capacidade de superar barreiras naturais da pele e mucosa que contribuem para resistência humana (ácidos graxos, pH e renovação das células epiteliais) e desempenham seu papel patogênico (BENTUBO et al., 2015).

Segundo estudos de infecções oportunistas por fungos em ambientes hospitalares, as infecções mais prevalentes são causadas por *Candida* spp. e *Aspergillus* spp. porém atualmente fungos de baixa frequência como *Trichosporon* spp., *Saccharomyces* spp. e *Rhodotorula* spp. apresentaram maior incidência (RUIZ e PEREIRA, 2016).

As infecções da corrente sanguínea por fungos são a quarta causa mais comum em pacientes internados e a taxa de mortalidade chega a 40% (INSTITUTO ALBERT HEINSTEIN, 2008). No Brasil os dados sobre as infecções hospitalares ainda são pouco documentados, o que dificulta o conhecimento da extensão do problema no país (SOUZA et al., 2015).

Tendo em vista a complexidade das infecções de origem fúngica, ainda são necessários estudos que visem a identificação de fungos em ambientes hospitalares, pois a caracterização destes é o caminho para redução das altas taxas de morbidade, mortalidade e custos hospitalares (VENCESLAU; MARTINS e OLIVEIRA, 2012).

5.2 Gênero *Rhodotorula* spp.

Rhodotorula foi um gênero descrito pela primeira vez por F.C. Harrison, em 1927 como uma levedura pertencente ao reino *Fungi*, filo *Basidiomycota*, classe Urediniomicetos, ordem *Sporidiales*, família *Cryptococcaceae* e subfamília *Rhodotorulalodeae*. Atualmente sabe-se que este fungo apresenta uma taxonomia ampla uma vez que já foram reconhecidas quarenta e sete espécies diferentes (WIRTH e GOLDANI, 2011).

A maior parte destas espécies fazem parte do subfilo *Pucciniomycotina* que também pertencem a classe dos *Microbotryomycetes* representando um total de vinte e nove espécies ou a classe *Cystobasidiomycetes* com quinze espécies. Apesar da maioria das colônias produzirem pigmentos carotenóides, existem três espécies no subfilo *Ustilaginomycotina* que não os apresentam, o que dificulta sua identificação (WIRTH e GOLDANI, 2011).

Pouco se sabe sobre seu surgimento, alguns autores sugerem que fungos raros como *Rhodotorula* spp. são impulsionados por mudanças ambientais como condições climáticas, temperatura, umidade e hora do dia, variações entre áreas geográficas e nas condições gerais do hospedeiro, como atividades ocupacionais humanas e a pressão seletiva de drogas antifúngicas (SEIFI; MAHMOUDABADI; HYDRINIA, 2013).

Cooper (2011) afirma que este gênero atua como um fungo cosmopolita estando descrito em diversos habitats ao redor do mundo, incluindo áreas subpolares e polares. Em paralelo com estudos de Miceli, A Díaz e A Lee (2011),

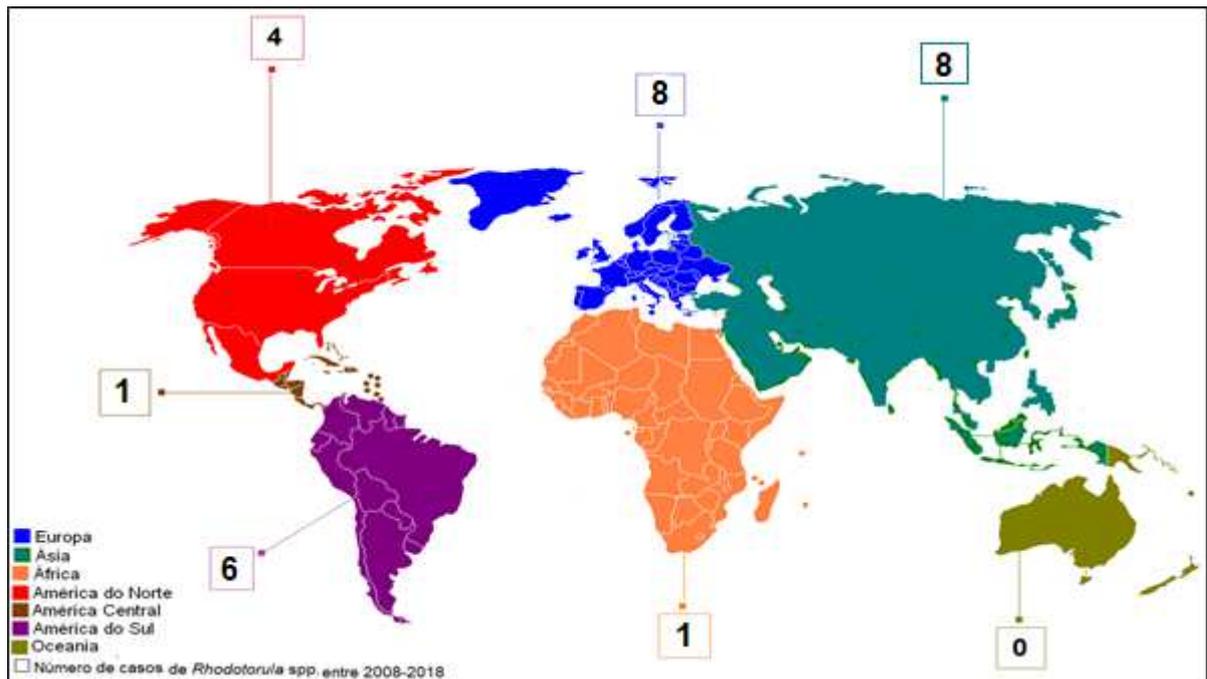
Rhodotorula spp. pode ser encontrado em ambientes como solos, ar, lagos, plantas e matrizes alimentares como laticínios, frutas e sucos. Além disso, segundo Seifi, Mahmoudabadi e Hydrinia (2013) este fungo é considerado habitante transitória da microbiota normal humana, onde algumas espécies atuam como saprófitas podendo ser encontrados em ambientes úmidos do corpo como o tecido cutâneo e colonizando de forma assintomática as mucosas do trato respiratório, gastrointestinal e genital.

Dentre as quarenta e sete espécies de *Rhodotorula* spp. reconhecidas, três se sobressaem por seu isolamento como patógeno humano: *Rhodotorula mucilaginosa*, *Rhodotorula glutinis* e *Rhodotorula minuta* (HOWARD & ARENDRUP, 2011; ALTUN et al., 2014), sendo a última reconhecida como flora acompanhante da *Candida albicans* em estudos de Pinna et al. (2001). Além disso, é importante ressaltar que estas espécies já foram isoladas de equipamentos médicos como broncoscópios, lentes de contato, máquinas de hemodiálise e outros utensílios de contato direto com pacientes como cortinas de banheiro e escovas de dentes, o que demonstra a alta afinidade deste gênero por materiais sintéticos (LORE; FISHMAN; NACHAMKIN, 2003; HAGAN et al., 1995; PFALLER; DIEKEMA, 2004; GOYAL et al., 2008; García-Suárez, 2010).

5.3 Aspectos epidemiológicos de *Rhodotorula* spp.

As infecções hospitalares são um desafio para a saúde pública mundial, principalmente em países subdesenvolvidos, onde este problema é geralmente mais acentuado. Arendrup et al. (2014) destaca que casos de infecções fúngicas por *Rhodotorula* spp. são mais comuns em países tropicais e são isolados frequentemente na Ásia. Esta informação coincide com as origens demográficas dos relatos de casos encontrados nesta revisão. Maior parte destes foram publicados nos continentes Asiático e Europeu, como podemos observar na figura 6.

Figura 6- Número de casos de fungemia e infecções superficiais por *Rhodotorula* spp. em pacientes hospitalizados de acordo com o continente de origem de cada relato publicados entre 2008 e 2018.



Legenda: Entre os seis casos encontrados na América do Sul, quatro deles foram no Brasil.

FONTE: AUTORA, 2019.

O primeiro isolamento de *Rhodotorula* spp. como patógeno foi em 1960, nos Estados Unidos e não foi possível identificar a espécie devido a limitações tecnológicas (WIRT e GOLDANI, 2012). Em Israel por volta de 1975, foi identificada a primeira espécie deste fungo como causa de endocardite, chamado *R. pilimanae*. Desde então, vários relatos e diferentes espécies já foram descritos na literatura (CABRAL et al., 2017).

Este fungo já foi isolado em diferentes ecossistemas, como: profundezas do Mar Báltico, Lagos da Patagônia, solo e vegetação de ambientes antártico e aquático hipersalino e de alta temperatura como o Mar Morto em Israel, Lago Enriquillo situado na República Dominicana, e Great Salt Lake nos Estados Unidos. No Brasil já foram isolados em estudos ambientais realizados em praias da região Norte (WIRTH & GOLDANI, 2012).

. Nesta pesquisa foram encontrados um total de quatro casos de infecção hospitalar por *Rhodotorula* spp. publicados no Brasil nos últimos dez anos. Estes estavam localizados entre a região Sul e Sudeste. Entre esses casos observou-se relatos predominantes no sexo masculino e a idade média ficou em torno de 40 anos, variáveis que coincidem com estudo de Cabral et al. (2017).

No cenário hospitalar *Rhodotorula* spp. é o agente etiológico em 2% dos casos de fungemia. (KRCMERY et al., 2002; TUON & COSTA, 2008; DUGGAL et

al., 2011; AZIE et al.,2012). As complicações clínicas são graves e a mortalidade é estimada em 12% a 20% entre estes casos (ALMEIDA et al., 2008).

5.4 Aspectos macroscópicos e microscópicos do gênero *Rhodotorula* spp.

Rhodotorula spp. não é um fungo exigente quanto a necessidades nutricionais, pois cresce na maioria dos meios de cultura resultando em taxas de crescimento rápido e variável entre 24 e 48 horas em temperatura de 25°C-37°C (ALMEIDA, 2005; PERETZ et al., 2018). Exibe colônias lisas e cremosas com aspecto mucóide e rara formação de micélios (Figura 7). A grande maioria apresenta colônias pigmentadas, com uma coloração de transição entre amarelo a vermelho (DUGGAL, et al., 2011), essa caracterização se deve a produção de b-caroteno realizado pelo próprio metabolismo do fungo e o qual dá-se o nome de carotenóides de torularodina. Pigmento este essencial para a atividade deste fungo, uma vez que tem a capacidade de bloquear certos comprimentos de onda de luz impedindo sua danificação celular (DEEPA et al., 2014).

Figura 7: Cultivo de *Rhodotorula* spp. em placa de Agar Sabouraud Dextrose incubado a 37 °C por 48 horas.

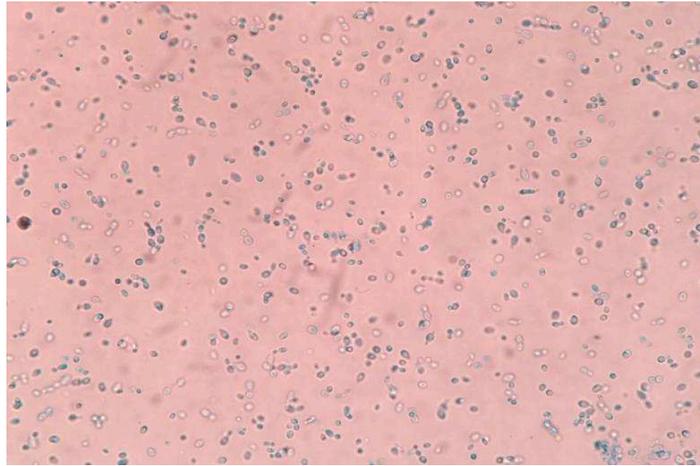


FONTE: AUTORA, 2019.

É identificado microscopicamente (Figura 8) por visualização de células leveduriformes de quatro a oito micrômetros de diâmetro, ovais ou redondas e alongadas, com brotamento que se dispõe em aglomerados irregulares ou multilaterais, muitas vezes com presença de um halo. Destaca-se a ausência ou rara formação de pseudohifas ou hifas e ausência de blastoconídios. Algumas espécies

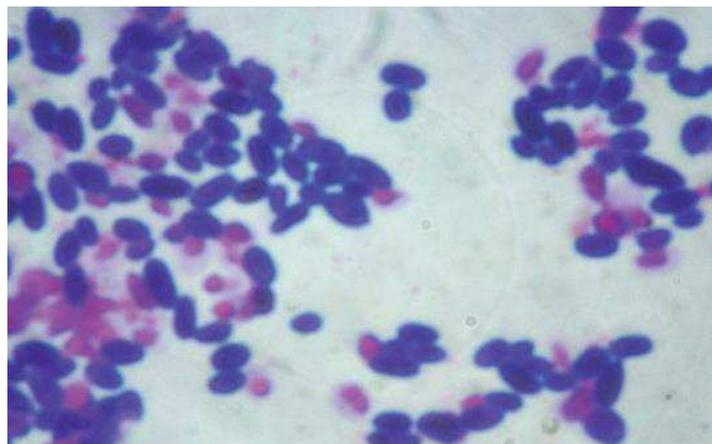
podem formar fracas cápsulas. Na coloração de Gram (Figura 9) apresenta formato arredondado e são Gram-positivas (WIRTH e GOLDANI, 2012; MICELI, A-DIAZ, A-LEE, 2011; TSIODRAS et al.,2014; PERETZ et al., 2018; SHINDE et al., 2008).

Figura 8: Células leveduriformes de *Rhodotorula spp.* coradas com azul de lactofenol, vistas em microscopia no aumento de x40.



FONTE: AUTORA, 2019.

Figura 9: Coloração de Gram de colônias de *Rhodotorula spp.* mostrando células de levedura ovóides Gram-positivas com múltiplos brotamentos.



FONTE: BHAMA et al., 2014.

5.5 Casos no mundo

Foram encontrados um total de vinte e quatro artigos de relatos de casos publicados nos últimos dez anos, os quais abordaram aspectos clínicos e laboratoriais de pacientes que receberam o diagnóstico de infecção de origem hospitalar causada por *Rhodotorula* spp.

5.5.1 Resumo dos relatos de casos de *Rhodotorula* spp. na Ásia.

Artigo 1: Wang et al. (2018) publicaram no Taipé-Taiwan um caso de fungemia por *R. mucilaginosa* em um idoso de 96 anos com Insuficiência Renal Crônica (IRC) e Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC). Seu histórico mostrou problemas gastrointestinais devido a uma úlcera péptica. Visitou a emergência com febre alta, icterícia, dor e sensibilidade no abdome. A hemocultura revelou *Escherichia coli* no quarto dia de internação. No 12º dia de hospitalização as culturas dos fluidos revelaram a presença de *Candida tropicalis*. No 22º dia, as hemoculturas do CVC e as amostras do sangue periférico produziram *R. mucilaginosa* que mais tarde foram confirmadas por MALDI-TOF MS. Iniciou tratamento com anfotericina B 250mg IV. O paciente faleceu no 25º dia, devido a choque séptico refratário.

Artigo 2: Maurya et al. (2015) descreveram um caso de onicomicose causada por *R. glutinis* em Rajastão - Índia. Um agricultor de 63 anos queixou-se de deformidade nas unhas dos pés. Foi observado descoloração bilateral, hiperqueratose e onicomicose. Amostras das unhas foram recolhidas e submetidas ao exame micológico direto que identificou leveduras formando blastosporos. A cultura após setenta e duas horas mostrou colônias de *Rhodotorula* spp. que foram confirmadas como *R. glutinis*. O paciente foi tratado com anfotericina B lipossomal. Os autores sugerem que sua ocupação foi a causa da infecção. Microtraumas repetidos durante as atividades no campo servem como porta de entrada para leveduras abundantes no solo como *Rhodotorula* spp.

Artigo 3: Altun et al. (2014) publicaram um caso de Onicomicose causada por *R. glutinis* em Ancara - Turquia. Uma paciente idosa e hipertensa de 74 anos foi

internada com queixas de deformidade e espessamento das unhas de ambos os pés, persistentes por três meses. O exame constatou onicomiose subungueal distal e lateral (DLSO) com características de onicolise, hiperqueratose subungueal e descoloração amarelo-marrom. O resultado da cultura após setenta e duas horas acusou *Rhodotorula* spp. O sistema de identificação Vitek confirmou se tratar de *R. glutinis*. Itraconazol VO foi iniciado, com recuperação.

Artigo 4: Menon et al. (2014) descreveram um caso de Meningite por *R. glutinis* na Índia. Um homem de 50 anos com HIV foi admitido no hospital com febre, calafrios e dor de cabeça severa. O exame físico revelou rigidez no pescoço e reflexos aumentados. Uma TC mostrou atrofia cerebral e sinusite maxilar e etmoidal. Ensaios imunológicos para busca por antígenos de *Plasmodium*, *Toxoplasma gondii* e *C. neoformans* foram negativos. Nas culturas do LCR cresceram colônias sugestivas de *Rhodotorula* spp. A coloração de Gram mostrou presença de leveduras. Iniciou tratamento com anfotericina B por 14 dias. Sete meses depois foi readmitido com febre alta e veio a óbito.

Artigo 5: Kim, Hyun e Ryu (2013) relataram um caso de fungemia por *R. mucilaginosa* no Centro de infectologia de um hospital na Coreia do Sul. Um homem de 77 anos com histórico de diabetes, hipertensão e doença de Parkinson apresentou febre dez dias após alta da UTI. Foi inserido um catéter para monitorização da pressão venosa e nutrição parenteral. Seis dias após a internação, um Rx de tórax mostrou infiltrados pulmonares. *Pseudomonas* spp. foi isolado no teste de escarro. Três dias após início do tratamento, voltou a apresentar febre de 38,4°C. Hemoculturas após setenta e duas horas demonstraram crescimento fúngico leveduriforme. Iniciou tratamento com fluconazol sem sucesso. PCR confirmou a espécie *R. mucilaginosa*. A resolução do caso foi obtida com uso de anfotericina B durante dez dias.

Artigo 6: Duggal et al. (2011) descreveram na Índia um caso de Infecção por *Rhodotorula* spp. adquirido na Unidade de Terapia Intensiva (UTI). Uma mulher de 50 anos, hipertensa, deu entrada na emergência devido a um trauma sofrido em acidente de trânsito. Devido à gravidade do caso, foi transferida para UTI, foram realizados craniotomia e traqueostomia e um CVC foi inserido. No pós-operatório

apresentou episódios de febre com valores de procalcitonina (PCT) alterados, sugestivo de infecção sistêmica. Hemoculturas após oitenta horas produziram *R. mucilaginosa*. O CVC foi removido e o tratamento com anfotericina B foi prescrito para 14 dias, com posteriores hemoculturas negativas. Os mesmos autores também publicaram um caso de fungemia por *Rhodotorula* spp. em um bebê prematuro no hospital memorial Kapur na Índia em 2011. O recém-nascido apresentava insuficiência respiratória e sepse com PCR aumentada sem etiologia conhecida. Após sessenta e cinco horas de incubação o crescimento de leveduras era evidente. Posteriormente foi confirmada como *R. mucilaginosa* através de testes bioquímicos. Foi iniciado anfotericina B IV e hemoculturas após dez dias foram negativas. O paciente começou a piorar duas semanas depois apresentando septicemia novamente, além de anemia. Na hemocultura cresceu *R. mucilaginosa* juntamente com *Klebsiela pneumoniae*. Iniciou tratamento com voriconazol por três semanas e se recuperou.

Artigo 7: Mori et al. (2011) descreveram um caso de fungemia por *R. mucilaginosa* em um transplantado no Japão. Um homem de 49 anos com síndrome mielodisplásica foi submetido ao transplante de medula óssea. Um catéter foi colocado três semanas antes do transplante. Dias depois apresentou febre alta. Hemoculturas realizadas resultou em leveduras e isolados com morfologia característica de *R. mucilaginosa*. Esta identificação foi confirmada por PCR. Iniciou anfotericina B lipossomal, mas veio a óbito por aspergilose invasiva. Neste caso a fungemia ocorreu devido ao longo prazo de internação aliado a terapia profilática com antifúngicos, o que contribui para a resistência fúngica.

Artigo 8: Shinde et al. (2008) descreveram na Índia um caso de meningite por *R. glutinis* em um homem de 35 anos com HIV. Foi internado com febre alta associada a calafrios noturnos. Apresentava queixas de dor no pescoço, dor de cabeça e vômito há três dias. O exame físico revelou palidez e desnutrição, consistentes com o resultado do hemograma que constatou anemia. A coloração de Gram do LCR mostrou leveduras com halo. A cultura revelou morfologia compatível com *Rhodotorula* spp. Testes bioquímicos de assimilação de inositol e nitrato foram realizados com resultados negativo e positivo, respectivamente. Estas

características confirmaram se tratar da espécie *R.glutinis*. O paciente se recuperou após tratamento por 21 dias com anfotericina B lipossomal.

5.5.2 Resumo dos relatos de casos de *Rhodotorula* spp. na Europa.

Artigo 1: George et al. (2016) descreveram um caso de infecção cutânea por *Rhodotorula* spp. no Hospital Geral de Brighton no Reino Unido. Um homem de 59 anos com histórico de transplante renal, múltiplas infecções e em terapia prolongada com corticoides procurou o hospital. Seu histórico conta com meningite por *Cryptococcus* spp. curada. Atualmente apresentou uma grave lesão não cicatrizante no cotovelo e foi internado. No exame físico nódulos eritematosos e hemorrágicos eram visíveis. Com uso de fluconazol não apresentou melhoras. Os resultados de hemocultura foram negativos, mas uma biópsia de pele e PCR identificaram células leveduriformes de *Rhodotorula* spp. foi tratado com voriconazol por seis meses e recuperou-se.

Artigo 2: Coppola et al. (2015) relataram um caso de Infecção cutânea por *Rhodotorula* spp. na Itália. Um homem de 73 anos com história de cirrose, hepatite C crônica e carcinoma hepatocelular, após início da quimioterapia procurou o hospital com múltiplas lesões eritematosas com bordas escamosas nas pernas e escroto. Seu histórico sugeriu possível reação medicamentosa, porém um exame microscópico da borda da lesão mostrou células leveduriformes e cultura revelou colônias de coloração laranja. A identificação por PCR confirmou se tratar de *R. mucilaginosa*. Iniciou terapia com anfotericina B (EV) e terbinafina (TP) duas vezes ao dia. Obteve melhora clínica em 14 dias.

Artigo 3: Pereira et al. (2015), em Portugal, relataram um caso de infecção em um homem de 39 anos que trabalha como distribuidor de frutas. Apresentou febre (39°C), astenia, suor excessivo, tosse seca, dor torácica pleurítica no lado direito, dispneia e relata perda de 12% de seu peso no último mês. O exame físico revelou aparência anoréxica, embotamento e sons respiratórios diminuídos na parte inferior do pulmão. Um Rx mostrou derrame pleural. Os resultados de duas hemoculturas revelaram colônias de *R. mucilaginosa*. Iniciou-se o tratamento com anfotericina B por 14 dias. Após duas semanas confirmou-se o diagnóstico de

tuberculose pleural. Completou seis meses de terapia anti-bacilar, com resolução completa do caso. Os autores acreditam que houve ingestão de frutas contaminadas ou uma infecção adquirida ao procurar o hospital, devido a imunossupressão pela tuberculose, o que caracteriza uma coinfeção.

Artigo 4: Tsiodras et al. (2014) relataram um caso de meningite associada a *R. mucilaginosa*, em Atenas na Grécia. Um homem de 28 anos queixou-se de dores de cabeça há três dias e febre 38,5°C. Apresentava histórico de Linfoma de Hodgkin com focos da doença nos pulmões, fígado e ossos, além de linfedema. Estava em uso de quimioterápicos e passou por um transplante de medula. No sétimo dia, novos exames foram realizados e formas fúngicas foram observadas. No oitavo dia iniciou uma combinação dos antifúngicos anfotericina B e flucitosina. A microscopia revelou brotamento e poucos blastoconídios. Paciente veio a óbito e após quatro semanas foram produzidas colônias de *R. mucilaginosa*.

Artigo 5: Fores et al. (2011) descreveram na Espanha, um caso de fungemia em um homem transplantado de 59 anos com LLC. Meses após o transplante de medula apresentou rejeição com manifestações na pele e fígado, além de infecção por citomegalovírus. Dois anos depois foi internado por febre e infiltrados pulmonares. Recebeu o diagnóstico de bronqueolite obliterante com pneumonia em organização (BOPO). Profilaxia com voriconazol foi prescrita. Um mês após a alta foi readmitido com pneumonia. Estava em tratamento e uso de CVC. No 22º dia de internação, desenvolveu febre. Hemoculturas e testes bioquímicos apresentaram leveduras identificadas como *R. mucilaginosa*. O CVC foi removido e voriconazol foi substituído por anfotericina B lipossomal durante três semanas.

Artigo 6: Jaeger et al. (2011) descreveram um caso de foliculite por *R. mucilaginosa* na Suíça. Uma mulher de 20 anos chegou ao hospital com lesões cutâneas nos seios, axilas e costas há três semanas. Três meses antes foi diagnosticada com síndrome de Li-Fraumeni e glioblastoma multiforme (GBM), submetido a remoção cirúrgica. Estava em tratamento com antibióticos e corticoides. A biópsia de pele mostrou uma inflamação na derme perivascular e perifolicular. Exame micológico direto da pele mostrou leveduras. Na cultura cresceu colônias de

Rhodotorula spp. Iniciou Itraconazol (IV) e Miconazol (TP) por duas semanas. As erupções cutâneas se curaram completamente após o tratamento.

Artigo 7: Pulvirenti et al. (2010), na Itália relataram o caso de um aposentado de 79 anos, com um braço amputado, histórico de DM há 10 anos e cirrose hepática; portador de dispositivo vascular na subclávia direita há três anos. Foi hospitalizado com febre alta (39,5°C), calafrios e sonolência. Na admissão apresentava oligúria e palidez cutânea. No segundo dia foi realizado um ECG que excluiu a presença de vegetação valvar. No sexto dia os resultados das hemoculturas apresentaram *Rhodotorula glutinis* em duas de seis amostras. Prontamente foi iniciada terapia sistêmica antifúngica com voriconazol e a resposta terapêutica foi rápida, não sendo necessária a retirada do CVC.

Artigo 8: Savini et al. (2008) descreveram na Itália um caso de uma mulher de 41 anos, portadora de HIV e usuária de prótese femoral desde 2006. Recebeu o diagnóstico de uma infecção aguda na prótese implantada. Relatava dor local e presença de pus. Exames revelaram tumefação e presença de uma fistula por toda extensão femoral. Após 10 dias de tratamento, um exame de ressonância magnética acusou infecção da prótese. O material coletado da drenagem da fístula foi cultivado a 25°C e 36°C. As placas incubadas a 36°C produziram 150 colônias características de *R. mucilaginosa*. A coloração de Gram detectou a presença de leucócitos polimorfonucleares em fagocitose contra células leveduriformes. Iniciou tratamento com anfotericina B lipossomal por duas semanas. Este foi o primeiro caso de infecção óssea por este gênero e enfatiza sua afinidade por materiais sintéticos próteses e máquinas de hemodiálise.

5.5.3 Resumo dos relatos de casos de *Rhodotorula* spp. na América do Norte.

Artigo 1: Giovannini et al. (2014) relataram um caso de ceratite fúngica causada por *Rhodotorula* spp, em Maryland nos USA. Um adulto de 22 anos apresentou uma lesão na córnea, iniciou tratamento e foi encaminhado ao oftalmologista. No exame constatou-se um defeito epitelial abaixo do ápice córneo. Quarenta e oito horas depois apareceram erosões epiteliais puntiformes e um

infiltrado celular estromal envolvendo um terço da camada superficial da córnea. Culturas se tornaram positivas para leveduras. Iniciou terapêutica com voriconazol 1%. Imagens confocais revelaram estruturas sugestivas de leveduras em brotamento e pseudohifas. Doze dias depois a cultura foi identificada como *R. mucilaginosa*. O tratamento foi anfotericina B e voriconazol por três meses.

Artigo 2: Simon et al. (2013) relataram um caso de endocardite por coinfeção de *Rhodotorula* spp. e *Staphylococcus epidermitis* em Nova Iorque, EUA. Uma mulher de 54 anos apresenta fadiga e anorexia há três semanas. Tem histórico de endocardite por *Staphylococcus aureus* e doença renal terminal. Um ECG observou braquicardia com bloqueio cardíaco. No exame físico estava afebril, porém foi constatado um sopro sistólico. Estava em uso de CVC. Em quatro hemoculturas cresceram *S. epidermidis* e iniciou antibioticoterapia. A TC constatou alterações na raiz da aorta, consistente com um foco infeccioso. Três hemoculturas foram realizadas e após cento e vinte horas de incubação cresceu *R. mucilaginosa*. Iniciou Anfotericina B IV e Voriconazol por seis semanas.

Artigo 3: Fung et al. (2009) descreveram um caso de fungemia por *R. mucilaginosa* em New York, USA. Estes autores relataram esta espécie como causadora de linfadenite em um paciente soropositivo de 46 anos. No histórico clínico consta: anemia, IRC, herpes zoster, encefalite por *Toxoplasma* e infecção por HIV. Estava afebril com FC e PA normais. Exames físicos revelou inchaço firme no pescoço a baixo da glândula tireoide. Uma TC mostrou lesão lobulada compatível com linfadenopatia. No exame micológico direto da massa cervical foram observadas leveduras. Nas culturas cresceram colônias de *R. mucilaginosa* confirmadas por testes bioquímicos. Apresentou melhora após tratamento por três semanas com itraconazol oral.

Artigo 4: Riedel, Johnson e Forrest (2008) publicaram nos EUA, um caso complexo de fungemia por *R. glutinis*. Paciente do sexo masculino, 54 anos com doença hepática e renal, ambas em estágio terminal. Apresenta história clínica de hipertensão, DM tipo I, gota e estava em hemodiálise. Realizou o transplante simultâneo de fígado e rim. No pós-operatório desenvolveu viremia por citomegalovírus (CMV) com subsequente hepatite por CMV e colite por *Clostridium*

spp. Quarenta e dois dias após o transplante apresentou febre de 38,1°C e piora do quadro. Estava em uso de CVC. Na hemocultura cresceu *C. glabrata* e *R. glutinis*. Iniciou o tratamento com micafungina e voriconazol IV, além disso o CVC foi removido. Sem sucesso, paciente veio a óbito.

5.5.4 Resumo dos relatos de casos de *Rhodotorula* spp. na América Central.

Artigo 1: Reyes Matínez et al. (2013) descreveram um caso de fungemia por *Rhodotorula* spp. em Cuba. Uma mulher de 38 anos com LMA apresenta febre e dores pelo corpo. Uma amostra da ponta do catéter e Gram apresentaram leveduras. Setenta e duas horas após a incubação confirmou ser *Rhodotorula* spp. e foi tratada com anfotericina B. Segundo Reyes Matínez em Cuba existem muitos estudos sobre leveduras e poucas vezes *Rhodotorula* spp. foi isolado.

5.5.5 Resumo dos relatos de casos de *Rhodotorula* spp. na América do Sul.

Artigo 1: Carretero e Schaper (2017) relataram em Valparaíso no Chile, um caso de fungemia por *R. mucilaginosa* em um menino de nove anos. Este paciente era portador de um sarcoma peroneal de Ewing. Desde os cinco anos faz quimioterapia. Durante seu sétimo ciclo com antineoplásicos, apresentou pico febril de 38,6°C. As culturas de sangue periférico e uroculturas foram negativas. As hemoculturas das pontas do cateter cresceram *R. mucilaginosa*. Iniciou o tratamento com anfotericina B e no segundo dia retirou o catéter. No sétimo dia o diagnóstico foi confirmado. Seu tratamento com o antifúngico durou 14 dias com ótimas respostas clínicas. Segundo os autores, publicações que envolvem crianças são predominantemente aquelas com neoplasias hematológicas ou tumores sólidos.

Artigo 2: Verdugo et al. (2016) publicaram um caso de peritonite causada por *R. mucilaginosa* no Chile em 2016. Uma mulher de 83 anos com histórico de DM tipo II, doença renal em estágio cinco, doença coronariana e portadora de um marcapasso devido à doença do nodo sinusal, vai ao hospital com dor abdominal difusa. No exame físico estava afebril, com rigidez abdominal e sinais de irritação peritoneal. A tomografia axial computadorizada (TAC) detectou inflamação no

peritônio adjacente ao catéter. Culturas realizadas com o líquido peritoneal depois de setenta e duas horas mostraram colônias típicas de *Rhodotorula* spp. mais tarde confirmadas como *R. mucilaginosa* pela técnica de MALDI-TOF MS. O tratamento incluiu a retirada do CVC e posaconazol (VO) por 14 dias.

5.5.6 Resumo dos relatos de casos de *Rhodotorula* spp. na África.

Artigo 1: Tligui et al. (2018) publicaram um caso de infecção cutânea por *Rhodotorula mucilaginosa* em Rabat - Marrocos. Uma criança de um ano e oito meses foi admitida na oncologia pediátrica com diagnóstico de retinoblastoma. Foi submetido a uma cirurgia da órbita ocular e estava se recuperava após dois ciclos de quimioterapia. Durante a internação apresentou lesões ulcerativas bilaterais na região glútea. O exame micológico direto mostrou leveduras. Na cultura cresceram colônias de *Rhodotorula* spp. O auxograma destacou a espécie *R. mucilaginosa*. Foi administrado voriconazol IV e manutenção com fluconazol (IV) e cetoconazol (TP) nas áreas da lesão por três semanas, com recuperação. Neste caso destaca-se a presença de um tumor e quimioterapia aliados a longa internação, fatores contribuintes para suscetibilidade a fungos oportunistas.

5.6 Casos no Brasil

Foram encontrados quatro artigos publicados sobre infecções hospitalares por *Rhodotorula* spp. respectivos ao período de análise desta revisão.

Artigo 1: Cabral et al. (2017) publicaram no Rio de Janeiro, um caso de endocardite por *R. mucilaginosa* em uma transplantada renal de 45 anos. Três dias após a internação apresentou febre de 39,3°C e dor abdominal. Estava em uso de corticoides. Um ECG transesofágico mostrou lesão móvel heterogênea aderente a valva aórtica e leve regurgitação ventricular. Foi submetida a cirurgia cardíaca, na qual verificou-se que a válvula estava deformada pela vegetação. Um fragmento desta foi enviada para exames microbiológicos que revelaram leveduras. O método de MALDI-TOF MS confirmou ser *R. mucilaginosa*. PCR auxiliou no diagnóstico. O paciente recebeu alta após 40 dias de tratamento com anfotericina B.

Artigo 2: Carrilho et al. (2013) relataram um caso de *Rhodotorula* spp. associado a doença de Marchiafava-bignami no Paraná. Um homem de 51 anos, etilista a 30 anos, foi levado ao Hospital Universitário do Oeste do Paraná devido a um sono que evoluiu para torpor seguido de coma. TC revelou uma hipodensidade no corpo caloso, e a ressonância demonstrou envolvimento das regiões corticais com uma massa branca em ambos lobos frontais. Na décima semana exibiu febre e agravamento do estado respiratório. O resultado da hemocultura revelou *R. mucilaginosa* e iniciou tratamento com anfotericina B sem respostas. Na mesma semana veio a óbito devido ao choque séptico causado por *R. mucilaginosa*.

Artigo 3: Loss et al. (2011) relataram um caso em Porto Alegre/ Rio Grande do Sul. Paciente do sexo masculino, 58 anos, com história clínica de síndrome coronária aguda em 2006, foi admitido na UTI do Hospital Moinho de Vento devido a grave caso de problemas neurológicos. Apresentava crise hipertensiva e insuficiência renal. Na cultura do líquido, foi detectada por PCR a presença de *R. mucilaginosa*. Iniciou-se tratamento com Anfotericina B (EV) mas quarenta e oito horas após alta, foi readmitido. Uma nova amostra de LCR revelou aumento das proteínas. Um ECGtransesofágico revelou nódulos na valva aórtica sugestivo de endocardite. Este pode ser o primeiro caso de meningite associado a endocardite causado por *R. mucilaginosa* no Brasil.

Artigo 4: Margotto (2017) relatou um caso de infecção por *Rhodotorula* spp. ocorrido na unidade de neonatologia do hospital materno infantil de Brasília. Um recém-nascido de 28 semanas de idade gestacional, peso de 1400g e histórico de sepse prévia, apresentou sintomas de infecção. Hemoculturas foram realizadas e no trigésimo dia de internação cresceu colônias com aspecto mucóide. Vinte dias depois apresentou leucomalácia periventricular multicística e dependência de oxigênio suplementar. Novas amostras de sangue foram recolhidas e na hemocultura cresceu novamente células leveduriformes. Nos testes bioquímicos foram identificadas como *R. mucilaginosa*. O tratamento foi realizado com voriconazol.

Quadro 1 – Resumo geral dos relatos de casos de infecções por *Rhodotorula* spp. no mundo entre 2008-2018.

Autor	Sexo	Idade (Anos)	Fator de risco	Doença de Base	Identificação fúngica	Local da Infecção	Tratamento Antifúngico	Resposta Terapêutica
Wang et al. (2018)	M	96	CVC, Cirurgia, Infecção recente	Insuficiência Renal Crônica, Doença Pulmonar Obstrutiva (DPOC), Problema Gastrointestinal	<i>R. mucilaginosa</i>	Disseminada	Anfotericina B Lipossomal	Óbito
Maurya et al. (2015)	M	63	Infecção recente	Não apresenta	<i>R. glutinis</i>	Unhas dos pés	Anfotericina B Lipossomal	Positiva
Altun et al. (2014)	F	74	Problema Crônico	Hipertensa	<i>R. glutinis</i>	Unhas dos pés	Itraconazol	Positiva
Menon et al. (2014)	M	50	Doença crônica	HIV	<i>R. glutinis</i>	Meninges	Anfotericina B Lipossomal	Óbito
Kim, Hyun e Ryu (2013)	M	77	CVC, Infecção recente	Diabetes, Hipertensão, Doença de Parkinson	<i>R. mucilaginosa</i>	Pulmão	Anfotericina B Lipossomal	Positiva
	F	50	CVC, Cirurgias	Hipertensão	<i>R. mucilaginosa</i>	Disseminada	Anfotericina B Lipossomal	Positiva
	M	Recém-nascido	Anemia, CVC, Prematuridade	Insuficiência Respiratória	<i>R. mucilaginosa</i>	Intestino e Pulmão	Voriconazol	Positiva
Mori et al. (2011)	M	49	CVC, Transplante	Neoplasia Mielodisplásica	<i>R. mucilaginosa</i>	Disseminada	Anfotericina B Lipossomal	Óbito
Shinde et al. (2008)	M	35	Anemia	HIV	<i>R. glutinis</i>	Meninges	Anfotericina B Lipossomal	Positiva
George et al. (2016)	M	59	Transplante, Infecção recente, CVC	Neoplasia Linfática Bronqueolite Obliterante com Pneumonia (BOPO)	<i>R. mucilaginosa</i>	Fígado Pulmão Derme	Anfotericina B Lipossomal	Positivo

Autor	Sexo	Idade (Anos)	Fator de risco	Doença de Base	Identificação fúngica	Local da Infecção	Tratamento Antifúngico	Resposta Terapêutica
Coppola et al. (2015)	M	73	Terapia citotóxica	Neoplasia Hepatocelular, Cirrose Hepática, Hepatite C Crônica	<i>R. mucilaginosa</i>	Pernas e Escroto	Anfotericina B + Terbinafina	Positiva
Pereira et al. (2015)	M	39	Anemia	Tuberculose	<i>R. mucilaginosa</i>	Pulmão	Anfotericina B Lipossomal	Positiva
Tsiodras et al. (2014)	M	28	Terapia citotóxica, Transplante	Doença hepática, Doença pulmonar, Doença óssea, Neoplasia Linfática	<i>R. mucilaginosa</i>	Disseminada	Anfotericina B + Flucitocina	Óbito
Fores et al. (2011)	M	59	Corticóides, Transplante, Infecção recente	Doença Renal	Não identificado	Braço	Voriconazol	Positiva
Jaeger et al. (2011)	F	20	Terapia Citotóxica, Corticóides, Cirurgia	Neoplasia Cerebral	<i>R. mucilaginosa</i>	Derme perivascular e Derme Perifolicular	Itraconazol + Miconazol	Positiva
Pulvirenti et al. (2010)	M	79	Cirurgia, CVC	Diabetes, Cirrose Hepática	<i>R. glutinis</i>	Disseminada	Voriconazol	Positiva
Savini et al. (2008)	F	41	Cirurgia	HIV	<i>R. mucilaginosa</i>	Osso femoral	Anfotericina B Lipossomal	Positiva
Giovannini et al. (2014)	M	22	Anemia	Não apresenta	<i>R. mucilaginosa</i>	Córneas	Anfotericina B + Voriconazol	Positivo

Autor	Sexo	Idade (Anos)	Fator de risco	Doença de Base	Identificação fúngica	Local da Infecção	Tratamento Antifúngico	Resposta Terapêutica
Simon et al. (2013)	F	54	CVC, Infecção recente	Insuficiência Renal	<i>R. mucilaginosa</i>	Coração	Anfotericina B + Voriconazol	Positiva
Fung et al. (2009)	M	46	Anemia, Infecção recente	HIV, Infecção Renal Crônica	<i>R. mucilaginosa</i>	Gânglios Linfáticos	Itraconazol	Positiva
Riedel, Johnson e Forrest (2008)	M	54	CVC, Cirurgias, Infecção recente, Transplantes simultâneos	Doença Renal, Doença Hepática, Diabetes, Hipertensão, Gota	<i>R. glutinis</i>	Disseminada	Voriconazol	Óbito
Reyes Martínez et al. (2013)	F	38	CVC	Neoplasia Mielóide Aguda (Leucemia)	Não identificado	Disseminada	Anfotericina B Lipossomal	Positiva
Carretero e Schaper (2017)	M	9	CVC, Terapia Citotóxica	Neoplasia de Peritônio	<i>R. mucilaginosa</i>	Disseminada	Anfotericina B Lipossomal	Positiva
Verdugo et al. (2016)	F	83	CVC	Doença renal, Doença coronariana, Diabetes	<i>R. mucilaginosa</i>	Peritônio	Posoconazol	Positiva
Tligui et al. (2018)	M	2	Cirurgia, Terapia Citotóxica	Neoplasia Ocular	<i>R. mucilaginosa</i>	Glúteos	Voriconazol + Fluconazol + Cetoconazol	Positiva

FONTE: AUTORA, 2019.

F- Feminino; M- Masculino; CVC- Cateter Venoso Central; HIV- *Human Immunodeficiency Virus*; BOPO- Bronqueolite Obliterante com Pneumonia; DPOC- Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica.

Quadro 2 – Resumo geral dos relatos de casos de infecções por *Rhodotorula* spp. no Brasil entre 2008-2018.

Relatos	Sexo	Idade (Anos)	Fator de risco	Doença de base	Identificação Fúngica	Local da Infecção	Tratamento Antifúngico	Resposta Terapêutica
Cabral et al. (2017)	F	45	Transplante, Cirurgia, Corticóides	Doença Renal	<i>R. mucilaginosa</i>	Coração	Anfotericina B Lipossomal	Positiva
Carrilho et al. (2013)	M	51	Anemia, Infecção recente	Doença de Marchiafava-Bignami (Degeneração do Corpo Caloso) Insuficiência Respiratória	<i>R. mucilaginosa</i>	Disseminada	Anfotericina B Lipossomal	Óbito
Loss et al. (2011)	M	58	Doenças Crônicas	Insuficiência Renal, Síndrome Coronária Hipertensão	<i>R. mucilaginosa</i>	Meninges, Coração	Anfotericina B Lipossomal	Positiva
Margotto (2017)	M	7 meses	Prematuridade, Infecção recente	Insuficiência Respiratória	<i>R. mucilaginosa</i>	Cérebro	Voriconazol	Positiva

FONTE: AUTORA, 2019.

F- Feminino; M- Masculino.

Quadro3 – Características gerais dos relatos de casos apresentados no Brasil e Mundo entre 2008-2018.

Casos de Infecções por <i>Rhodotorula</i> spp.
Total de artigos: 28
Número de pacientes: 29
Idade média: 40 anos (entre recém-nascidos e 96 anos)
Sexo (Masculino / Feminino) 21/8 (72% 28%)
Fatores de Riscos Prevalentes
• Uso de dispositivos invasivos: 12 (41%)
• Sepses prévias: 10 (35%)
• Insuficiência Renal: 8 (28%)
• Neoplasias malignas: 8 (28%)
• Cirurgias anteriores: 8 (28%)
• Em uso de terapia citotóxicas ou corticosteróides: 7 (24%)
• Anemia: 6 (21%)
• Transplantes: 6 (21%)
• Hipertensão: 5 (17%)
• Diabetes: 4 (14%)
• HIV- <i>Human Immunodeficiency Virus</i> : 4 (14%)
• Problemas Hepáticos: 4 (14%)
• Insuficiência Respiratória: 3 (10%)
• Prematuridade: 2 (7%)
Espécies de <i>Rhodotorula</i> sp.
• <i>R. mucilaginosa</i> : 21 (72%)
• <i>R. glutinis</i> : 6 (21%)
• Não identificado: 2 (7%)
Mortalidade: 6 (21%)

FONTE: AUTORA, 2019.

5.7 Avanços no diagnóstico de *Rhodotorula* spp.

Uma série de dados clínicos, epidemiológicos e terapêuticos como a história clínica, sintomatologia e fatores de riscos orientam sobre a suspeita de infecção fúngica por *Rhodotorula* spp. Durante o exame físico é importante uma análise crítica da pele, olhos, nariz, boca e garganta, em busca de lesões e em alguns casos uma avaliação cardíaca e abdominal (MAROVA et al., 2011). Esses achados são inespecíficos, mas evidenciam uma infecção. Em alguns dos casos apresentados, os exames laboratoriais destacaram a elevação dos parâmetros inflamatórios indicando um processo infeccioso (VERDUGO et al., 2016; SHINDE et al., 2008).

Os avanços no diagnóstico de *Rhodotorula* spp. foram analisados a partir dos métodos utilizados pelos autores dos casos apresentados nesta pesquisa. Observou-se que coletas de hemoculturas, exames histopatológicos e técnicas laboratoriais de imagem foram os principais suportes para o manejo inicial dos casos relatados. Em geral as culturas são isoladas a partir de espécimes como sangue, líquido peritoneal ou LCR caracterizando uma infecção (TUON & COSTA, 2008).

Como o CVC é um fator de risco, a ponta do cateter foi cultivada para aqueles que estavam em uso e que foram acometidos por infecções sistêmicas. Em mais de 80% dos casos, esta cultura apresentou resultados favoráveis ao diagnóstico. Alguns pacientes apresentaram lesões superficiais de pele, unhas e couro cabeludo, nesses casos o exame micológico direto foi usado como método de triagem na identificação das estruturas fúngicas a partir de raspados das lesões (WIRTH; GOLDANI, 2011).

Os métodos de identificação convencionais de leveduras são baseados em características fisiológicas, macro/micro morfológicas e bioquímicas das colônias e são “padrão ouro” na identificação de fungos de importância médica. Estes testes bioquímicos estão disponíveis por meio de sistemas comerciais manuais e automatizados, porém apresentam precisão limitada gerando inconsistência entre os resultados (ALMEIDA, 2005; ARUO et al., 1980; FREYDERE et al., 2001; MELETIADIS et al., 2013).

As espécies deste gênero cresceram rapidamente na maioria dos relatos de casos, levando no máximo 120 horas de incubação e temperatura entre 25°C e 37°C. Esta levedura não é exigente e cresceu facilmente em meio *Sabouraud*

Dextrose Agar (SDA). As provas do tubo germinativo apresentaram resultados negativos e os testes bioquímicos foram fundamentais no diagnóstico em mais de 90% dos casos.

Observou-se em geral a assimilação de carboidratos como glicose, sacarose, maltose, trealose, xilose e rafinose através dos sistemas comerciais. Por meio das provas bioquímicas, constatou-se ainda que este gênero é produtor da enzima urease (Figura 10), não fermentam açúcares e apenas a espécie *R. glutinis* é capaz de assimilar inositol e nitrato (NEOFYTOS; HORN; SIMONE, 2007; ALMEIDA, 2005).

Figura 10- Capacidade de *Rhodotorula* spp. em hidrolisar a uréia a partir da enzima urease.



FONTE: AUTORA, 2019.

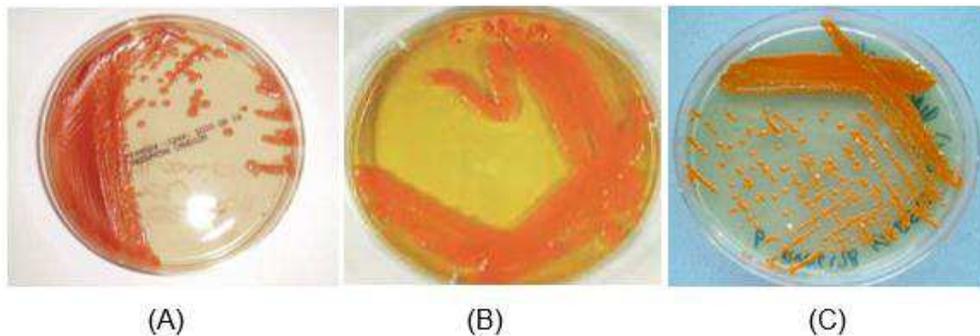
Dentre os sistemas comerciais utilizados, destaca-se o método manual API 20C AUX e o automatizado VITEK. O primeiro consiste em uma tira com 20 carboidratos que é incubada e os resultados são interpretados a partir de um controle em até 72 horas. O segundo é um cartão com 30 poços contendo substratos bioquímicos que reagem produzindo cor, a leitura do cartão é feita através do aparelho acoplado a um computador e o resultado é dado em no máximo dois dias. Esse método apesar de ser eficiente por sua rapidez, sua limitada base de dados pode representar uma desvantagem (SILVA; CANDIDO, 2005; STURZA, 2008; WIRTH; GOLDANI, 2011).

O método convencional de assimilação de carboidratos apesar de ser considerado referência na identificação de leveduras, é um método trabalhoso e apresenta maior tempo para liberação dos resultados. A criação de sistemas

automatizados com provas e açúcares-chave permitiu a identificação de diversas leveduras em pouco tempo, o que representou um grande avanço para micologia clínica (ALMEIDA, 2005).

O diagnóstico diferencial também é um fator importante a se destacar, pois a literatura não aborda sobre fungos emergentes com características semelhantes a *Rhodotorula* spp. Fungos como *Sporobolomyces* spp., *Cystofilobasidium capitatum* e *Phaffia rhodozyma* (Figura 11) são alguns dos quais podem facilmente ser confundido com *Rhodotorula* spp. pois apesar de apresentarem diferenças, estes também produzem pigmentos carotenoides e alguns vêm emergindo recentemente como patógenos, o que deve ser chamado a atenção de profissionais da saúde (RODRÍGUEZ et al., 2010; MAROVA, CERTIK, BREIEROV, 2011; VERWAAL et al., 2007).

Figura 11: Fungos semelhantes macroscopicamente a *Rhodotorula* spp.



Legenda: Colônias de *Sporobolomyces* spp., *Cystofilobasidium capitatum* e *Phaffia rhodozyma* respectivamente. FONTE: (A) RODRÍGUEZ et al., 2010; (B) MAROVA, CERTIK, BREIEROV, 2011; (C) VERWAAL et al., 2007.

Além dos fungos citados anteriormente, *Cryptococcus* spp. possui propriedades semelhantes a *Rhodotorula* spp., como formato celular, capacidade de assimilar uréia e a não fermentação de carboidratos. No entanto, se diferenciam facilmente através de testes bioquímicos e macroscopia, pois o gênero *Rhodotorula* não assimila inositol diferente de *Cryptococcus*. Também vale lembrar que este gênero não produz pigmentos carotenóides, o que auxilia na diferenciação da levedura em questão (ALMEIDA, 2005; ALTUN et al., 2014).

Os métodos moleculares de identificação genotípica vêm sendo usados atualmente como complemento na caracterização de microrganismos emergentes e

tem demonstrado resultados mais fidedignos comparado aos métodos convencionais (NUNES et al., 2012).

As técnicas de biologia molecular utilizadas no diagnóstico das infecções por *Rhodotorula* spp. foram baseadas em PCR e MALDI-TOF MS. A primeira possibilita a ampliação da sequência genética do fungo (DNA fúngico) a partir das regiões internas do espaçador 1 e 2 transcritas (ITS1 e ITS2), que variam entre as espécies de um gênero. Apresenta vantagens como sensibilidade, especificidade e rapidez (LEAW et al., 2006; KAUR; WADHWA; AGARWAL, 2007).

A técnica de MALDI-TOF MS foi utilizada em casos recentes descrito pelos autores. Este método é utilizado por sua alta sensibilidade e velocidade. Consiste na identificação de um microrganismo desconhecido por comparação de seu pico de espectro de massa com um banco de dados de espectros de referência (BDER) para diferentes espécies fúngicas (SEYFARTH et al., 2011).

O uso desta metodologia moderna é um importante complemento para diferenciação de outros gêneros como *Candida auris* (Quadro 4) visto que esta espécie vem emergindo em casos de infecções graves e está sendo identificada erroneamente como *Rhodotorula glutinis* nos testes convencionais automatizados. Somente os métodos moleculares são capazes de realizar essa diferenciação e portanto são essenciais para a correta identificação (LEE et al., 2011). Suas desvantagens são o investimento financeiro inicial e o alto custo das manutenções, motivo pelo qual seu uso ainda é muito limitado em laboratórios brasileiros e em outros Países subdesenvolvidos (BAILEY et al., 2013; COSTA, 2015).

Quadro 4: Características diferenciais entre fungos semelhantes a *Rhodotorula* spp.

Identificação	Pseudohifas	Hifas	Blastoconídios	Clamidósporos	Capsula	Urease	Aparência no CHROMagar	Comentários específicos	Nível de identificação que a espécie requer
<i>Rhodotorula</i> spp.	-/+	-/+	+	-	(+)	+	Sem dados	Colônias cor salmão; não apresentam balistosporos.	- Testes Bioquímicos - ITS 1 + 2 (sequência dos domínios D1/D2)
<i>Cryptococcus</i> spp. outro que não seja <i>C. neoformans</i> & <i>C. gattii</i>	-	-	+	-	+	+	Sem dados	- Tinta da China pode visualizar a cápsula em espécimes; - Coloração branca a bege. - Inocular em Ágar Níger (Colônias cor marrom pela melanina)	- Testes Bioquímicos - ITS 1 + 2 (sequência dos domínios D1/D2) - MALDI-TOF
<i>Sporobolomyces</i> spp.	-/(+)	-/(+)	+	-	-	+	Sem dados	Colônias cor salmão; Apresentam Balistosporos; Fungo de importância médica.	- Testes Bioquímicos - ITS 1 + 2 (sequência dos domínios D1/D2)
<i>Candida auris</i>	-	-	+	-	Sem dado	-	Colônias de coloração que variam de lilás a rosa.	Colônias geralmente cor branca à creme.	- MALDI-TOF
<i>Cystofilobasidium capitatum</i>	-/+	-/(+)	+	-	-	+	Sem dados	Colônias cor salmão; não apresentam balistosporos. Não é fungo de importância médica (Não patogênico). Presença de Teliosporos.	- Testes Bioquímicos
<i>Phaffia rhodozyma</i>	+	-	+	-	+	+	Sem dados	Colônias cor salmão; Não é fungo de importância médica (Não patogênico). Apresenta Teliosporos.	- Testes Bioquímicos

FONTE: AUTORA, 2019. Informações adaptadas de ARENDRUP et al., 2014; SARMA; UPADHYAY, 2017; KURTZMAN & FELL, p. 646 (*C. capitatum*), p. 789 (*Phaffia rhodozyma*), 1998.

A detecção do biomarcador (1→3) - β -D-glucano, polissacarídeos constituintes estruturais da parede celular de fungos e leveduras como *Rhodotorula* spp. também auxiliaram no diagnóstico em casos de infecções sistêmicas invasivas. Em geral, esse antígeno foi detectado no ensaio sorológico representando uma infecção de origem fúngica, o que auxilia na diferenciação entre fungos e bactérias num geral, contribuindo para uma triagem mais específica (ODABASI et al., 2006).

A identificação correta das espécies, investimentos em pesquisas epidemiológicas e investigação de surtos de infecções por *Rhodotorula* spp. em hospitais são os primeiros passos para o manejo adequado. Embora os métodos moleculares representem um avanço, a identificação baseada nos métodos convencionais ainda é a realidade da maioria dos laboratórios de microbiologia do mundo (BAILEY et al., 2013).

5.8 Estudos de Suscetibilidade e tratamento das infecções por *Rhodotorula* spp.

A partir dos estudos de suscetibilidade *in vitro* realizados nos artigos escolhidos, *Rhodotorula* spp. demonstrou sensibilidade a anfotericina B e flucitosina na grande maioria dos testes. Variações no uso de itraconazol e voriconazol foram observadas. Em alguns estudos, estes antifúngicos demonstraram ser ativos contra *Rhodotorula* spp. em outros apresentou atividade intermediária.

Observa-se resistência a medicamentos da classe de equinocandinas (caspofungina, micafungina e anidulafungina) e a fluconazol. Segundo Gamaletsou, Walsh e Sipsas (2018) os mecanismos mais comuns para isto são indução de bombas de efluxo que diminuem a concentração da droga, superexpressão, depleção, alterações no alvo, bem como mutação em genes que alteram estruturas proteicas reduzindo a eficácia do antifúngico. O mecanismo realizado de fato por este gênero ainda não é conhecido mas o padrão de altas MICs nos testes de sensibilidade sugerem que seu uso desenfreado como profilaxia levaram a resistência intrínseca de *Rhodotorula* spp. a estes fármacos (MORI et al., 2011).

O uso de posaconazol e ravuconazol é relatado em estudos como possíveis futuros candidatos no tratamento desta levedurose. Suas baixas MICs em estudos *in vitro* sugerem boa resposta ao tratamento, mas ainda não há experiências *in vivo* suficientes para isto ser afirmado (SAVINI et al. 2008; TUON & COSTA, 2008).

As abordagens de tratamento contra infecções causadas por *Rhodotorula* spp. ainda são controversas. Variações nos resultados dos testes de suscetibilidade foram observados. Um fator contribuinte é a variabilidade de métodos e de cepas a serem estudadas. Nota-se que estes testes ainda não são padronizados e que os resultados obtidos com os testes *in vitro* não necessariamente se correlacionam com os resultados na prática clínica (WIRTH; GOLDANI, 2011; FUNG et al., 2008).

Na avaliação quanto aos avanços no tratamento de *Rhodotorula* spp. nos últimos dez anos, foram analisadas as terapias antifúngicas utilizadas nos relatos de casos. Os tratamentos de escolha foram selecionados com base na localização da lesão, resultados dos testes de sensibilidade antifúngica e condições subjacentes dos pacientes.

Para as infecções superficiais, onde são afetados pele, unhas ou pêlos geralmente estão prescritos medicamentos tópicos combinados com fármacos de uso oral, dependendo da extensão da lesão. Em quadros de infecção sistêmica, preferencialmente, requer medicações intravenosas, pelo fato de apresentar ação rápida, contribuindo para diminuição da proliferação fúngica para o SNC, reduzindo o número de casos fatais (BERGOLD & GEORGIADIS, 2004).

Conforme a literatura, a duração do tratamento varia entre 14 a 41 dias (TUON & COSTA, 2008; PEREIRA et al., 2015). Considerando que o uso de CVC é um grande fator de risco para infecções por *Rhodotorula* spp., Kiehn et al. (1992) sugerem que são necessários 14 dias de terapia antifúngica sem retirada do catéter e 7 dias são suficientes caso remova o mesmo.

Nos casos relatados a monoterapia sistêmica com anfotericina B lipossomal nas doses de 0,7 a 1 mg/kg/dia foi a mais utilizada e a maioria dos pacientes apresentou boa recuperação dentro de até três semanas (Quadro 5). Este medicamento pertence à classe dos macrolídeos poliênicos e apresenta capacidade de ligação ao ergosterol presente na membrana do fungo. Através dessa dinâmica formam-se poros que aumentam a permeabilidade da membrana, levando ao extravasamento de moléculas e conseqüentemente a morte celular (BERGOLD & GEORGIADIS, 2004; LUNARDI et al, 2006).

Quadro 5: Tratamentos e resultados de Infecções por *Rhodotorula* spp.

Terapia antifúngica	Número de pacientes	Número de Óbitos
Receberam tratamento antifúngico	29	6
AmB-L sozinho ou combinado ^a	20	5
Outros antifúngicos utilizados sozinhos ou em combinações que não com AmB-L ^b	9	1
Remoção do CVC ^c	5	1

a L-AmB Sozinho (15), L-AmB+Voriconazol (3), L-AmB+Flucitosina (1), L-AmB+Terbinafina TP (1)

b Voriconazol IV (4), Itraconazol VO (2), Posaconazol VO (1), Itraconazol IV + Miconazol TP (1),

Voriconazol IV + Fluconazol IV + Cetoconazol TP (1)

c Todos os pacientes que removeram o CVC estavam em tratamento com antifúngicos.

Na tentativa de reforçar a eficácia terapêutica e reduzir seus efeitos colaterais, a anfotericina B tem sido utilizada em esquemas de combinação com o antifúngico flucitosina. Este medicamento é um antimetabólico cujo seu mecanismo de ação se baseia na inibição da síntese de ácido desoxirribonucléico (DNA) da célula leveduriforme. Entretanto, seu uso costuma levar a resistência rapidamente o que torna este medicamento ineficaz em terapia isolada ou prolongada, motivo pelo qual desde 2006 não é mais importado para o Brasil (BERGOLD & GEORGIADIS, 2004).

Com exceção de anfotericina B, o uso isolado de voriconazol intravenoso (IV) esteve entre os principais tratamentos. Vale ressaltar que atualmente este medicamento é uma opção em casos onde o paciente apresenta comprometimento renal, devido a nefrotoxicidade da anfotericina B liposomal e além disso, no Brasil tem substituído a flucitocina devido sua indisponibilidade (DUGGAL et al., 2011).

O voriconazol, assim como outros medicamentos da classe de ázois são fármacos que atuam sobre enzimas do citocromo P450 dos fungos, bloqueando a síntese de ergosterol na membrana plasmática, inibindo o crescimento fúngico (MULLER et al, 2013).

O tratamento via oral (VO) foi prescrito em casos de onicomicoses. Nestes casos os medicamentos itraconazol e posoconazol foram os escolhidos. Dentre os fármacos de uso tópico (TP) citados pelos autores, os cremes dermatológicos de miconazol e terbinafina, e o xampu de cetoconazol foram os indicados. Nestes casos, foram prescritos medicamentos sistêmicos em associação.

O miconazol além de atuar na síntese do ergosterol como cetoconazol, promove a inibição das peroxidases, o que resulta em acúmulo de radicais livres no citoplasma fúngico e morte celular (MULLER et al, 2013). A terbinafina age por inibição da esqualeno-epoxidase na membrana celular fúngica, interferindo especificamente na etapa inicial da biossíntese dos esteróis fúngicos. Esse evento acarreta em deficiência de ergosterol e acúmulo intracelular de esqualeno, resultando em morte da célula fúngica (ANVISA, 2014). O uso deste medicamento na prática clínica para casos de infecções por *Rhodotorula* spp. não tem sido relatado, mas um estudo realizado por Seifi, Mahmoudabadi e Hydrinia (2013) constatou que este medicamento é capaz de inibir a produção dos pigmentos carotenoides, sem afetar o crescimento fúngico.

A identificação imediata de isolados deste gênero como causador da infecção é fundamental na seleção da terapia antifúngica adequada levando em consideração o histórico clínico de cada paciente. Ao que tudo indica o sucesso no tratamento é baseado em dois pilares: a retirada do CVC quando é a origem da infecção e tratamento com anfotericina B como primeira escolha conforme preconiza as diretrizes clínicas da Sociedade Europeia de Microbiologia clínica e doenças infecciosas (ARENDRUP et al., 2014).

5.9 Medidas profiláticas no controle de infecções hospitalares

Segundo a organização mundial da saúde (OMS), mais de 1,4 milhão de pessoas adquirem infecções hospitalares anualmente. No Brasil, estima-se que 5% a 15% dos pacientes internados são acometidos por bactérias, fungos e vírus de diferentes gêneros (OLIVEIRA; SILVA; LACERDA, 2016; MACHADO et al., 2001).

As diretrizes para o controle de infecção em Serviços de saúde no Brasil são determinadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) desde 1999. A abrangência das ações de prevenção e controle das infecções hospitalares ao longo dos anos avançou na análise dos aspectos estruturais e organizacionais, valorizando a prevenção e o controle de riscos relacionado ao ambiente e materiais médicos (BARBOSA, 2007).

Neste contexto, as comissões de controle de infecção hospitalar (CCIH) atendem a esta finalidade em conjunto com profissionais da saúde, através da adoção de condutas e implementação de estratégias a fim de melhorar as ações, a assistência e sobrevida dos pacientes. Dentre suas principais ações está o uso racional de medicamentos, em especial terapias antimicrobianas, visto que o avanço da resistência intrínseca vem sendo frequentemente relatado em diversos estudos clínicos (CABRAL e SILVA et al., 2013).

Entre outros meios de prevenção incluem a lavagem de mãos com técnica adequada imediatamente antes do contato direto com paciente e após qualquer atividade que possa resultar em uma nova contaminação. O uso de álcool gel deve ser rotineiro e luvas devem estar disponíveis em todas as áreas clínicas de fácil acesso. Máscaras e jalecos devem ser usados apenas dentro do ambiente de permanência do profissional, evitando contato com ambiente externo (CCIH-HU/UFSC, 2012/2013).

O CVC apesar de constituir um grande avanço da medicina, como visto há grande risco de infecções inerentes ao seu uso. As instalações dos mesmos requerem atenção especial dos profissionais. Além da paramentação completa, as mãos devem ser lavadas com antisséptico, o local de infusão também passa por uma assepsia com clorexidina alcoólico; usa-se campos estéreis e após a instalação mantém-se o curativo oclusivo com gaze seca ou curativos semipermeáveis. Durante sua manutenção as trocas são realizadas sempre que apresentar-se úmido,

sujo ou solto. Os curativos devem ser trocados a cada 24 horas no máximo (CURAN; ROSSETTO, 2017).

Os projetos de educação permanente também fazem diferença no controle das infecções hospitalares, pois treinamentos e orientações capacitam os trabalhadores a repassar as informações aos pacientes e visitantes, fazendo com que todos se comprometam com a mesma causa (BARBOSA, 2007).

Sendo assim, as medidas profiláticas e técnicas assépticas são fundamentais para o controle das infecções nosocomiais. A diminuição dos microrganismos no ambiente hospitalar é um fator essencial para otimização do processo de recuperação e menor tempo de internação do paciente (CABRAL e SILVA et al., 2013).

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Após analisar os estudos e relatos de casos abordados neste trabalho, foram observados que a espécie prevalente entre os casos de infecções em pacientes hospitalizados foi a *R. mucilaginosa* em quadros sistêmicos invasivos, seguida da espécie *R. glutinis*, responsável principalmente pelos casos de infecções superficiais. A espécie *R. minuta*, embora muitos autores a citam como patogênica em humanos, em nenhum dos casos atuais apresentados esta levedura foi o agente causador.

Quanto a distribuição geográfica desta levedura, foi observado maior número de casos nos continentes asiático e europeu. No Brasil a região Sul e Sudeste apareceu na maioria dos relatos dos últimos dez anos, entretanto este indicador apresenta resultados inconclusivos uma vez que não há um controle preciso (notificação) nos hospitais e o número de casos brasileiros nas bases de dados foram muito limitados, fator que supõe a hipótese de que rotineiramente a maioria dos casos não são publicados.

Em relação ao sexo, constatou-se predominância do gênero masculino. A respeito da faixa etária de pacientes acometidos por *Rhodotorula* spp. nota-se alta prevalência em idosos (60-90 anos), seguida de adultos jovens (20-50 anos). Poucos casos foram relatados em crianças, neste grupo a prematuridade e desnutrição foram os fatores de risco determinantes.

Rhodotorula spp. apesar de fazer parte da microbiota normal transitória, em pacientes imunocomprometidos supera barreiras e desempenha seu papel patogênico, por tanto o isolamento de locais estéreis é indicativo de infecção e sua presença deve ser valorizada como complementar a clínica do paciente.

Quanto ao diagnóstico foi observado que os métodos tradicionais de diagnóstico são padrão ouro na identificação destas leveduras. As hemoculturas são essenciais nos casos de infecções sistêmicas, com aproximadamente 80% dos casos positivos. Já o exame micológico direto foi a base do diagnóstico nas infecções superficiais de pele e anexos, servindo como uma triagem na descoberta do agente.

Como existe uma diversidade de microrganismos com características similares a esta levedura, os testes bioquímicos foram um importante complemento

na identificação dos fungos de importância médica e contribuem para um diagnóstico mais preciso, inclusive auxiliando na identificação da espécie.

Com o avanço da medicina em geral, outros métodos de confirmação vêm sendo desenvolvidos. O teste de PCR e MALDI-TOF MS foram citados por alguns autores os quais relataram alta especificidade e sensibilidade para esta técnica, no entanto ainda não representam uma realidade na rotina dos laboratórios clínicos devido ao custo elevado.

No tratamento para infecções por *Rhodotorula* spp. foi observado que foram seguidos na maioria das vezes o indicado pela sociedade europeia de microbiologia, sendo adotado a monoterapia sistêmica com anfotericina B como primeira escolha e esquemas com flucitosina e voriconazol como uma boa opção. Parecendo uma infecção curável quando houve a adesão disciplinar do paciente durante o tratamento entre uma e três semanas. O medicamento fluconazol e as equinocandinas mostraram-se ineficazes contra infecções por este gênero.

Apesar de *Rhodotorula* spp. ser uma levedura de baixa prevalência, a preocupação atual é o aumento de suas taxas de incidência, além de uma taxa de mortalidade considerável. Nesta pesquisa, 21% (n=6) dos pacientes foram a óbito, devido a descoberta tardia deste fungo como agente causal da infecção.

Devido ao constante aumento no número de casos de infecções fúngicas no cenário hospitalar mundial, tornou-se imprescindível uma correta identificação deste microrganismo. Diferenciar gêneros emergentes com características semelhantes a *Rhodotorula* spp. é de extrema urgência, principalmente na rotina laboratorial, pois isto contribui para uma intervenção terapêutica precoce e diminui a frequência de desenvolvimento de resistência antifúngica.

Com o difícil diagnóstico prévio, manifestações clínicas inespecíficas e ausência de protocolos bem estabelecidos, o manejo e tratamento das infecções por *Rhodotorula* spp. ainda constitui um grande desafio para os profissionais da saúde.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, Gisele Madeira Duboc de. **Rhodotorula spp. isolados de hemoculturas no hospital das Clínicas da faculdade de Medicina na universidade de São Paulo: Características clínicas e microbiológicas**. 2005. 168 f. Tese (Doutorado) - Curso de Medicina, Patologia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2005.

ALMEIDA, Gisele M. Duboc de et al. Rhodotorulaspp. isolated from blood cultures: clinical and microbiological aspects. **Medical Mycology**, [s.l.], v. 46, n. 6, p.547-556, jan. 2008. Oxford University Press (OUP). Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1080/13693780801972490>>. Acesso em: 25 ago. 2018.

ALTUN, Hatice Uludag et al. A Case of Onychomycosis Caused byRhodotorula glutinis. **Case Reports In Dermatological Medicine**, [s.l.], v. 2014, p.1-4, 2014. Hindawi Limited. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1155/2014/563261>>. Acesso em: 02 dez. 2018.

ANUNNATSIRI, Siriluck; CHETCHOTISAKD, Ploenchan; MOOTSIKAPUN, Piroon. Fungemia in non-HIV-infected patients: a five-year review. **International Journal of Infectious Diseases**, [s.l.], v. 13, n. 1, p.90-96, jan. 2009. Elsevier BV. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2008.04.009>>. Acesso em: 22 set. 2018.

ANVISA- Cloridrato de Terbinafina Creme dermatológico- Bulário eletrônico, 2014. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=4821902015&pIdAnexo=2657219. Acessado em: 20 mar. 2019.

ARENDRUP, M.C. et al. ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of rare invasive yeast infections. **Clinical Microbiology and Infection**, [s.l.], v. 20, p.76-98, abr. 2014. Elsevier BV. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1111/1469-0691.12360>>. Acesso em: 31 jul.2018.

ARUO, S. K. Necrotizing Cutaneous Rhodotorulosis in Chickens in Uganda. **Avian Diseases**, [s.l.], v. 24, n. 4, p.1038-1043, out. 1980. JSTOR. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.2307/1589980>>. Acesso em: 8 set. 2018.

AZIE, Nkechi et al. The PATH (Prospective Antifungal Therapy) Alliance® registry and invasive fungal infections: update 2012. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, [s.l.], v. 73, n. 4, p.293-300, ago. 2012. Elsevier BV. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2012.06.012>>. Acesso em: 14 out. 2018.

BAILEY, D. et al. Use of MALDI-TOF for Diagnosis of Microbial Infections. **Clinical Chemistry**, [s.l.], v. 59, n. 10, p.1435-1441, 21 maio 2013. American Association for Clinical Chemistry (AACC). Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1373/clinchem.2013.204644>>. Acesso em: 02 jan. 2019.

BARBOSA, Maria Emilia Marcondes. **Controle de infecção hospitalar no Paraná: facilidades e dificuldades do enfermeiro**. 2007. 108 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Enfermagem, Universidade Federal do Paraná, Paraná, 2007. Disponível em: <<https://acervodigital.ufpr.br/bitstream/handle/1884/14406/Microsoft;jsessionid=4ED5912D820D4422378C4D2C71CAFE35?sequence=1>>. Acesso em: 20 mar. 2019.

BENTUBO, Henri Donnarumma Levy et al. Yeasts of the genital region of patients attending the dermatology service at Hospital São Paulo, Brazil. **Revista Iberoamericana de Micología**, [s.l.], v. 32, n. 4, p.229-234, out. 2015. Elsevier BV. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.riam.2014.11.004>>. Acesso em: 14 dez. 2018.

BERGOLD, Ana Maria; GEORGIADIS, Sofia. NOVIDADES EM FÁRMACOS ANTIFÚNGICOS: UMA REVISÃO. **Visão Acadêmica**, [s.l.], v. 5, n. 2, p.159-172, 31 dez. 2004. Universidade Federal do Parana. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.5380/acd.v5i2.562>>. Acesso em: 22 mar. 2019.

BHAMA, Sathya et al. Rhodotorula species from CAPD fluid. **Journal Of The Academy Of Clinical Microbiologists**, [s.l.], v. 16, n. 1, p.38-39, 2014. Medknow. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.4103/0972-1282.134465>>. Acesso em: 22 mar. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria Nº 2.616, de 12 de maio de 1998. Anexos, diretrizes e normas para a prevenção e controle das infecções hospitalares. **Diário Oficial da União**, julho, 1998. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/1998/prt2616_12_05_1998.html>. Acesso em: 13 ago. 2018.

CABRAL, Andrea Maria et al. Endocarditis due to Rhodotorula mucilaginosa in a kidney transplanted patient: case report and review of medical literature. **Jmm Case Reports**, [s.l.], v. 4, n. 11, e005119, 2 nov. 2017. Microbiology Society. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1099/jmmcr.0.005119>> Acesso em: 25 ago. 2018.

CABRAL F. W, SILVA M. Z. O. Prevenção e controle de infecções no ambiente hospitalar. **Sanare**, Ceará, v. 12, n. 1, p.59-70, jan./jun. 2013. Disponível em: <<https://sanare.emnuvens.com.br/sanare/article/viewFile/330/264>> Acesso em: 25 ago. 2018.

CARRETERO, Gianinna Cerda; SCHAPER, César Haro. Probable fungemia por *Rhodotorula mucilaginosa* asociada a catéter venoso central en un paciente pediátrico. Presentación de un caso. **Boletín micológico**, [s.l.], v. 32, n. 1, p.19, 13 jul. 2017. Universidad de Valparaíso Chile. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.22370/bolmicol.2017.32.1.664>>. Acesso em: 02 dez. 2018.

CARRILHO, Paulo Eduardo Mestrinelli et al. Doença de Marchiafava-Bignami: uma rara entidade com prognóstico sombrio. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, [s.l.], v. 25, n. 1, p.68-72, mar. 2013. GN1 Genesis Network. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/s0103-507x2013000100013>>. Acesso em: 02 dez. 2018.

COLOMBO, A. L. et al. *Rhodotorula*glutinisfungemia: a case report and literature review. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, [s.l.], v.1, n. 4, p. 204 – 207, 01 ago.1997. Disponível em: <<http://europepmc.org/abstract/med/11105138>>. Acesso em: 8 set. 2018.

COMISSÃO DE CONTROLE DE INFECÇÃO HOSPITALAR- HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROF. DR. POLYDORO ERNANI DE SÃO THIAGO (UFSC). **Manual: Guia Básico de precauções, isolamento e medidas de prevenção de infecções relacionadas à assistência à saúde**. Florianópolis, 2012/2013. 51 p. Disponível em: <http://www.hu.ufsc.br/setores/ccih/wp-content/uploads/sites/16/2014/11/manual_isolamento_2012-13.pdf>. Acesso em: 11 mar. 2019.

COOPER, Chester R. Yeasts Pathogenic to Humans. **The Yeasts**, 5ª ed. p.9-19, 2011. Elsevier BV. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/b978-0-444-52149-1.00002-1>>. Acesso em: 31 jul. 2018.

COPPOLA, R. et al. *Rhodotorula mucilaginosa* skin infection in a patient treated with sorafenib. **Journal Of The European Academy Of Dermatology And Venereology**, [s.l.], v. 29, n. 5, p.1028-1029, 14 mar. 2014. Wiley. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1111/jdv.12455>>. Acesso em: 02 dez. 2018.

COSTA, Ane Francyne. **NOVAS ABORDAGENS NO DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DE MICOSES: O sistema MALDI-TOF MS**. 83 f; p. 43; TCC (Graduação) - Curso de Farmácia, Departamento de Análises Clínicas da Universidade Federal de Santa Catarina - UFSC, Florianópolis, 2015. Cap. 1. Disponível em: <<https://repositorio.ufsc.br/xmlui/bitstream/handle/123456789/159955/TCC%20ANE%20FRANCYNE%20COSTA.pdf?sequence=1&isAllowed=y>>. Acesso em: 11 fev. 2019.

CURAN, Gabriela Ramos Ferreira; ROSSETTO, Edilaine Giovanini. INTERVENTIONS TO DECREASE CATHETER-ASSOCIATED BLOODSTREAM INFECTIONS IN NEWBORNS: AN INTEGRATIVE REVIEW. **Texto & Contexto - Enfermagem**, [s.l.], v. 26, n. 1, p.1-9, 2017. FapUNIFESP (SciELO). Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/0104-07072017005130015>>. Acesso em: 02 dez. 2018.

DEEPA, Ag et al. Uncommon opportunistic fungal infections of oral. **Journal Of Oral And Maxillofacial Pathology**, [s.l.], v. 18, n. 2, p.235-243, 2014. Medknow. <http://dx.doi.org/10.4103/0973-029x.140765>. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.4103/0973-029x.140765>>. Acesso em: 04 nov. 2018.

DUGGAL, Shalini et al. Rhodotorulafungemia: two cases and a brief review. **Medical Mycology**, [s.l.], p.1-4, 19 maio 2011. Oxford University Press (OUP). Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.3109/13693786.2011.583694>>. Acesso em: 02 dez. 2018.

FISCHER, Julia et al. Rhodotorulamucilaginosa as a cause of recurrent pulmonary infection and liver infiltration in a patient with CLL. **Annals of Hematology**, [s.l.], v. 95, n. 9, p.1569-1570, 14 jun. 2016. Springer Nature. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00277-016-2726-7>>. Acesso em: 22 set. 2018.

FORÉS, Rafael et al. Rhodotorula species fungaemia causes low mortality in haematopoietic stem-cell transplantation. A case report and review. **Mycoses**, [s.l.], v. 55, n. 3, p.158-162, 11 jan. 2012. Wiley. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1439-0507.2011.02164.x>>. Acesso em: 02 dez. 2018.

FREYDIERE, A.-m.; GUINET, R.; BOIRON, P. Yeast identification in the clinical microbiology laboratory: phenotypical methods. **Medical Mycology**, [s.l.], v. 39, n. 1, p.9-33, jan. 2001. Oxford University Press (OUP). Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1080/mmy.39.1.9.33>>. Acesso em: 14 out. 2018.

FUNG, Horatio B. et al. Rhodotorula mucilaginosa lymphadenitis in an HIV-infected patient. **International Journal Of Infectious Diseases**, [s.l.], v. 13, n. 1, p.27-29, jan. 2009. Elsevier BV. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2008.04.006>>. Acesso em: 02 dez. 2018.

GAMALETSSOU, Maria N.; WALSH, Thomas J.; SIPSAS, Nikolaos V. Invasive Fungal Infections in Patients with Hematological Malignancies: Emergence of Resistant Pathogens and New Antifungal Therapies. **Turkish Journal Of Hematology**, [s.l.], v. 35, n. 1, p.1-11, 26 fev. 2018. Galenos Yayinevi. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.4274/tjh.2018.0007>>. Acesso em: 5 ago. 2018.

GARCÍA-SUÁREZ, J. et al. Epidemiology and outcome of Rhodotorula infection in haematological patients. **Mycoses**, [s.l.], v. 54, n. 4, p.318-324, 11 mar. 2010. Wiley. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1439-0507.2010.01868.x>>. Acesso em: 15 set. 2018.

GEORGE, S. M. C. et al. A case of cutaneous Rhodotorula infection mimicking cryptococcosis. **Clinical And Experimental Dermatology**, [s.l.], v. 41, n. 8, p.911-914, 27 out. 2016. Wiley. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1111/ced.12959>>. Acesso em: 02 dez. 2018.

GIOVANNINI, Joseph et al. Rhodotorula Keratitis: A Rarely Encountered Ocular Pathogen. **Case Reports In Ophthalmology**, [s.l.], v. 5, n. 3, p.302-310, 2 out. 2014. S. Karger AG. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1159/000365986>>. Acesso em: 02 dez. 2018.

GOYAL, R et al. Rhodotorula mucilaginosa a cause of persistent femoral nonunion. **Journal Of Postgraduate Medicine**, [s.l.], v. 54, n. 1, p.25, 2008. Medknow. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.4103/0022-3859.39186>>. Acesso em: 02 dez. 2018.

HAGAN, Margaret E.; KLOTZ Stephen A.; BARTHOLOMEW William; POTTER Lonna; NELSON Michael. A Pseudoepidemic of Rhodotorula rubra: A Marker for Microbial Contamination of the Bronchoscope. **Infection Control And Hospital Epidemiology**, [s.l.], v. 16, n. 12, p.727-728, dez. 1995. JSTOR. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.2307/30141917>>. Acesso em: 7 ago. 2018.

HEALEY, Kelley R. et al. Prevalent mutator genotype identified in fungal pathogen Candida glabrata promotes multi-drug resistance. **Nature Communications**, [s.l.], v. 7, p.11128, 29 mar. 2016. Springer Nature. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/ncomms11128>>. Acesso em: 25 ago. 2018.

HOWARD, Susan Julie; ARENDRUP, Maiken Cavling. Acquired antifungal drug resistance in Aspergillus fumigatus: epidemiology and detection. **Medical Mycology**, [s.l.], v. 49, n. 1, p.90-95, abr. 2011. Oxford University Press (OUP). Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.3109/13693786.2010.508469>>. Acesso em: 15 set. 2018.

INSTITUTO ALBERT HEINSTEIN (Brasil). Infecções por Candida em unidade de terapia intensiva (UTI). **Diretrizes Assistenciais**, SI, p.1-7, nov. 2008. Disponível em: <http://www.szpilman.com/CTI/protocolos/fungos_e_protocolo.pdf>. Acesso em: 14 jan. 2019.

JAEGER, T. et al. Rhodotorula mucilaginosa infection in Li-Fraumeni-like syndrome: a new pathogen in folliculitis. **British Journal Of Dermatology**, [s.l.], v. 164, n. 5, p.1120-1122, 26 abr. 2011. Wiley. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.2011.10231.x>>. Acesso em: 15 fev. 2019.

KAUR, Ravinder; WADHWA, Anupriya; AGARWAL, SatishKumar. Rhodotorulamucilaginosa: an unusual cause of oral ulcers in AIDS patients. **Aids**, [s.l.], v. 21, n. 8, p.1068-1069, maio 2007. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1097/qad.0b013e328108f41c>>. Acesso em: 6 set. 2018

KIEHN, T. E. et al. Sepsis Due to Rhodotorula Related to Use of Indwelling Central Venous Catheters. **Clinical Infectious Diseases**, [s.l.], v. 14, n. 4, p.841-846, 1 abr. 1992. Oxford University Press (OUP). Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1093/clinids/14.4.841>>. Acesso em: 14 dez. 2018.

KIM, Hyun Ah; HYUN, Miri; RYU, Seong-yeol. Catheter-AssociatedRhodotorula mucilaginosaFungemia in an Immunocompetent Host. **Infection & Chemotherapy**, [s.l.], v. 45, n. 3, p.339-342, 2013. Korean Society of Infectious Diseases and Korean Society for Chemotherapy (KAMJE). Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.3947/ic.2013.45.3.339>>. Acesso em: 02 dez. 2018.

KRCMERY, Vladimir et al. Aetiology, antifungal susceptibility, risk factors and outcome in 201 fungaemic children: data from a 12-year prospective national study from Slovakia. **Journal of Medical Microbiology**, [s.l.], v. 51, n. 2, p.110-116, 1 fev. 2002. MicrobiologySociety. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1099/0022-1317-51-2-110>>. Acesso em: 7 ago. 2018.

KRZSCIAK, P; MACURA, A. B. Drug susceptibility of 64 strains of Rhodotorula sp. **WiadomosciParazytologiczne**, [s.l.], v. 56, n. 2, p. 167-70, jan. 2010. Disponível em: <<https://www.researchgate.net/publication/45648089>>. Acesso em: 9 set. 2018.

KURTZMAN, C. P. & FELL, J. W. "The Yeasts, a **Taxonomic Study**," 4th Edition, Elsevier, Amsterdam, 1998, p. 646 e 789. Acesso on line em: 07 Julho 2019.

LEAW, S. N. et al. Identification of Medically Important Yeast Species by Sequence Analysis of the Internal Transcribed Spacer Regions. **Journal Of Clinical Microbiology**, [s.l.], v. 44, n. 3, p.693-699, 1 mar. 2006. American Society for Microbiology. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1128/jcm.44.3.693-699.2006>>. Acesso em: 02 dez. 2018.

LEE, Wee Gyo et al. First Three Reported Cases of Nosocomial Fungemia Caused by *Candida auris*. **Journal Of Clinical Microbiology**, [s.l.], v. 49, n. 9, p.3139-3142, 29 jun. 2011. American Society for Microbiology.. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1128/jcm.00319-11>>. Acesso em: 07 jul. 2019.

LOCKHART, Shawn R. et al. Simultaneous Emergence of Multidrug-Resistant *Candida auris* on 3 Continents Confirmed by Whole-Genome Sequencing and Epidemiological Analyses. **Clinical Infectious Diseases**, [s.l.], v. 64, n. 2, p.134-140, 20 out. 2016. Oxford University Press (OUP). Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciw691>>. Acesso em: 22 ago. 2018.

LORE, V.; FISHMAN, N.o.; NACHAMKIN, I. Recurrent catheter-related *Rhodotorula rubra* infection. **Clinical Microbiology And Infection**, [s.l.], v. 9, n. 8, p.897-900, ago. 2003. Elsevier BV. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1046/j.1469-0691.2003.00641.x>>. Acesso em: 14 fev. 2019.

LOURIA, Donald B.; GREENBERG, Sidney M.; MOLANDER, David W. Fungemia Caused by Certain Nonpathogenic Strains of the Family Cryptococcaceae. **New England Journal of Medicine**, [s.l.], v. 263, n. 25, p.1281-1284, 22 dez. 1960. New England Journal of Medicine (NEJM/MMS). Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1056/nejm196012222632504>>. Acesso em: 31 jul. 2018.

LOSS, Sergio Henrique et al. Meningite e endocardite infecciosa causada por *Rhodotorula mucilaginosa* em paciente imunocompetente. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, [s.l.], v. 23, n. 4, p.507-509, dez. 2011. FapUNIFESP (SciELO). Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/s0103-507x2011000400017>>. Acesso em: 02 dez. 2018.

LUNARDI, L. W. et al. Epidemiology and Outcome of *Rhodotorula* Fungemia in a Tertiary Care Hospital. **Clinical Infectious Diseases**, [s.l.], v. 43, n. 6, p.60-63, 15 set. 2006. Oxford University Press (OUP). Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1086/507036>>. Acesso em: 14 out. 2018.

MACHADO A, FERRAZ A. A. B, FERRAZ E, ARRUDA E, NOBRE J, KONKEWICZ L. R, et al. Prevenção da Infecção Hospitalar: Diretrizes da Sociedade Brasileira de Infectologia. 15 ago. 2001. Disponível em: <http://www.bibliomed.com.br/diretrizes/pdf/infeccao_hospitalar.pdf> Acesso em 13 mar. 2019.

MARGOTTO, Paulo R. Fungemia por *Rhodotorula mucilaginosa* em um recém-nascido. **HMIB/SES/Brasilia-DF**, 2017. Disponível em: <paulomargotto.com.br/documentos/8339> Acesso em: 14 dez. 2018.

MAROVA, Ivana; CERTIK, Milan; BREIEROV, Emilia. Production of Enriched Biomass by Carotenogenic Yeasts - Application of Whole-Cell Yeast Biomass to Production of Pigments and Other Lipid Compounds. **Biomass - Detection, Production And Usage**, [s.l.], p.345-380, 9 set. 2011. In Tech. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.5772/19235>>. Acesso em: 22 mar. 2019.

MARTINS-DINIZ, José Nelson et al. Monitoramento de fungos anemófilos e de leveduras em unidade hospitalar. **Revista de Saúde Pública**, [s.l.], v. 39, n. 3, p.398-405, jun. 2005. FapUNIFESP (SciELO). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/s0034-89102005000300010>. Acesso em : 14 fev. 2019

MAURYA, Vinod et al. Onychomycosis Caused by *Rhodotorula glutinis*: A Case Report. **Int.j.curr.microbiol.app.sci**, [s.l.], v. 4, n. 11, p.331-335, 2015. Disponível em: <<https://www.ijcmas.com/vol-4-11/Vinod%20Maurya,%20et%20al.pdf>>. Acesso em: 02 dez. 2018.

MELETIADIS, Joseph; ROILIDES, Emmanuel. Rare Invasive Fungal Infections: Epidemiology, Diagnosis and Management. **Current Fungal Infection Reports**, [s.l.], v. 7, n. 4, p.351-360, 23 ago. 2013. Springer Nature. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1007/s12281-013-0155-9>>. Acesso em: 15 set. 2018.

MENON, Sarala et al. *Rhodotorula glutinis* meningitis: a case report and review of literature. **Mycoses**, [s.l.], v. 57, n. 7, p.447-451, 3 mar. 2014. Wiley. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1111/myc.12180>>. Acesso em: 02 dez. 2018.

MICELI, Marisa H; A DÍAZ, José; A LEE, Samuel. Emerging opportunistic yeast infections. **The Lancet Infectious Diseases**, [s.l.], v. 11, n. 2, p.142-151, fev. 2011. Elsevier BV. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099\(10\)70218-8](http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099(10)70218-8)>. Acesso em: 17 ago. 2018.

MORI, T. et al. Fungemia due to *Rhodotorula mucilaginosa* after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. **Transplant Infectious Disease**, [s.l.], v. 14, n. 1, p.91-94, 28 abr. 2011. Wiley. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-3062.2011.00647.x>>. Acesso em: 02 dez. 2018.

MÜLLER, Guilherme Gubert; KARA-JOSÉ, Newton; CASTRO, Rosane Silvestre de. Antifúngicos em infecções oculares: drogas e vias de administração. **Revista Brasileira de Oftalmologia**, [s.l.], v. 72, n. 2, p.132-141, abr. 2013. FapUNIFESP (SciELO). Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/s0034-72802013000200014>>. Acesso em: 14 fev. 2019.

NEOFYTOS, Dionissios; HORN, David; SIMONE, Joseph A. de. Rhodotorula mucilaginosa Catheter-related Fungemia in a Patient with Sickle Cell Disease: Case Presentation and Literature Review. **Southern Medical Journal**, [s.l.], v. 100, n. 2, p.198-200, fev. 2007. Southern Medical Association. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1097/01.smj.0000254170.72684.cb>>. Acesso em: 02 jan. 19.

NUNES, Jorge Meneses et al. Molecular Identification, Antifungal Susceptibility Profile, and Biofilm Formation of Clinical and Environmental Rhodotorula Species Isolates. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, [s.l.], v. 57, n. 1, p.382-389, 31 out. 2012. American Society for Microbiology. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1128/aac.01647-12>>. Acesso em: 14 out. 2018.

ODABASI, Zekaver et al. Differences in beta-glucan levels in culture supernatants of a variety of fungi. **Medical Mycology**, [s.l.], v. 44, n. 3, p.267-272, jan. 2006. Oxford University Press (OUP). Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1080/13693780500474327>>. Acesso em: 23 mar. 2019.

OLIVEIRA, Hadelândia Milon de; SILVA, Cristiane Pavanello Rodrigues; LACERDA, Rúbia Aparecida. Policies for control and prevention of infections related to healthcare assistance in Brazil: a conceptual analysis. **Revista da Escola de Enfermagem da Usp**, [s.l.], v. 50, n. 3, p.505-511, jun. 2016. FapUNIFESP (SciELO). Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/s0080-623420160000400018>>. Acesso em: 14 mar. 19.

OTONNI, Lilian Cristina Camargo et al. OCORRÊNCIA DE FUNGOS EM ÁGUA PARA CONSUMO HUMANO. **Enciclopédia Biosfera**: Centro Científico Conhecer - Goiânia, v.10, n.18; p. 2014. Disponível em: <<http://www.conhecer.org.br/enciclop/2014a/CIENCIAS%20DA%20SAUDE/ocorrencia.pdf>>. Acesso em: 02 dez. 2018.

PEREIRA, Cláudia et al. Rhodotorula mucilaginosa Fungemia and Pleural Tuberculosis in an Immunocompetent Patient: An Uncommon Association. **Mycopathologia**, [s.l.], v. 181, n. 1-2, p.145-149, 14 set. 2015. Springer Nature. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11046-015-9942-x>>. Acesso em: 02 dez. 2018.

PERETZ, Avi et al. Tinea capitis-like infection caused by Rhodotorula mucilaginosa in a shelter for African Refugee Children in Northern Israel. **Acta tropica**, [s.l.], v. 179, p.44-46, mar. 2018. Elsevier BV. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.actatropica.2017.12.016>>. Acesso em: 02 dez. 2018.

PFALLER, M. A.; DIEKEMA, D. J. Rare and Emerging Opportunistic Fungal Pathogens: Concern for Resistance beyond Candida albicans and Aspergillus fumigatus. **Journal Of Clinical Microbiology**, [s.l.], v. 42, n. 10, p.4419-4431, 1 out.

2004. American Society for Microbiology. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1128/jcm.42.10.4419-4431.2004>>. Acesso em: 14 fev. 2019.

PINNA, Antonio et al. Endogenous *Rhodotorula minuta* and *Candida albicans* endophthalmitis in an injecting drug user. **British Journal Of Ophthalmology**, [s.l.], v. 85, n. 6, p.754-6-754, 1 jun. 2001. BMJ. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1136/bjo.85.6.754-f>>. Acesso em: 14 fev. 2019.

POLVI, Elizabeth J. et al. Opportunistic yeast pathogens: reservoirs, virulence mechanisms, and therapeutic strategies. **Cellular and Molecular Life Sciences**, [s.l.], v. 72, n. 12, p.2261-2287, 21 fev. 2015. Springer Nature. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00018-015-1860-z>>. Acesso em: 6 ago. 2018.

PULVIRENTI, Fabrizio et al. Sepsis da *Rhodotorula glutinis*. Descrizione di un caso clinico: *Rhodotorula glutinis* sepsis. A case report. **Le Infezioni In Medicina**, Enna, Italy, v. 2, p.124-126, dez. 2010. Disponível em: <<https://studylibit.com/doc/1169419/sepsi-da-rhodotorula-glutinis.-descrizione-di-un-caso-cli>>. Acesso em: 14 fev. 2019.

RAMANA, K. V. et al. Invasive Fungal Infections: A Comprehensive Review. **American Journal of Infectious Diseases and Microbiology**, [s.l.], v. 1, n. 4, p.64-69, 4 jul. 2013. Science and Education Publishing Co., Ltd. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.12691/ajidm-1-4-2>>. Acesso em: 31 jul. 2018.

REYES MARTINEZ, Idalmis; PEREZ MORALES, Ledys; MORFFI GARCIA, Mileidys ; BARLETTA CASTILLO, Jorge. Aislamiento de *Rhodotorula*. Presentación de un caso en paciente con leucemia mieloide aguda. **Medisur**, Cienfuegos, v. 11, n. 5, p. 542-545, oct. 2013. Disponível em: <http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2013000500009&lng=es&nrm=iso>. Acesso em: 15 fev. 2019.

REZENDE, Catia et al. MECANISMOS DE AÇÃO DOS ANTIFÚNGICOS. **Unifev**, Votuporanga SP, p.1-15, 2017. Disponível em: <<http://periodicos.unifev.edu.br/index.php/RevistaUnifev/article/download/93/316>>. Acesso em: 02 dez. 2018.

RIEDEL, D.j.; JOHNSON, J.k.; FORREST, G.n. *Rhodotorula glutinis* fungemia in a liver–kidney transplant patient. **Transplant Infectious Disease**, [s.l.], v. 10, n. 3, p.197-200, jun. 2008. Wiley. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-3062.2007.00265.x>>. Acesso em: 02 dez. 2018.

RODRÍGUEZ, Adriana Paola Franco et al. Infecções fúngicas emergentes: Fungemia por *Sporobolomyces salmonicolor*. Reporte de un caso. **Infectio**, [s.l.], v. 14, p.193-196, dez. 2010. Asociación Colombiana de Infectología - ACIN. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/s0123-9392\(10\)70136-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0123-9392(10)70136-3)>. Acesso em: 22 mar. 2019.

RUIZ, Luciana da Silva; PEREIRA, Virgínia Bodelão Richni. Importância dos fungos no ambiente hospitalar. **Boletim do Instituto Adolfo Lutz**, SI, v. 26, p.1-3, 2016. Art-2. Disponível em: <http://www.ial.sp.gov.br/resources/insituto-adolfo-lutz/publicacoes/bial/bial_26/26u_art-2.pdf>. Acesso em: 14 fev. 2019

SARMA, Smita; UPADHYAY, Shalini. Current perspective on emergence, diagnosis and drug resistance in *Candida auris*. **Infection And Drug Resistance**, [s.l.], v. 10, p.155-165, jun. 2017. Dove Medical Press Ltd.. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.2147/idr.s116229>>. Acesso em: 07 jul. 2019.

SAVINI, V. et al. Femoral Prosthesis Infection by *Rhodotorula mucilaginosa*. **Journal Of Clinical Microbiology**, [s.l.], v. 46, n. 10, p.3544-3545, 27 ago. 2008. American Society for Microbiology. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1128/jcm.00873-08>>. Acesso em: 02 dez. 2018.

SEIFI, Zahra; MAHMOUDABADI, Ali Zarei; HYDRINIA, Sharzad. Isolation, Identification and Susceptibility Profile of *Rhodotorula* Species Isolated From Two Educational Hospitals in Ahvaz. **Jundishapur Journal of Microbiology**, [s.l.], v. 6, n. 6, e8935, 10 ago. 2013. Kowsar Medical Institute. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.5812/jjm.8935>>. Acesso em: 14 out. 2018.

SEYFARTH, Florian et al. Identification of yeast isolated from dermatological patients by MALDI-TOF mass spectrometry. **Mycoses**, [s.l.], v. 55, n. 3, p.276-280, 17 ago. 2011. Wiley. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1439-0507.2011.02086.x>>. Acesso em: 02 jan. 2019.

SHINDE, Rs et al. Meningitis due to *Rhodotorula glutinis* in an HIV infected patient. **Indian Journal Of Medical Microbiology**, [s.l.], v. 26, n. 4, p.375-377, 2008. Medknow. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.4103/0255-0857.43579>>. Acesso em: 02 dez. 2018.

SILVA, Jaqueline Otero; CANDIDO, Regina Célia. Avaliação do sistema API20C AUX na identificação de leveduras de interesse clínico. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [s.l.], v. 38, n. 3, p.261-263, maio 2005. FapUNIFESP (SciELO). Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/s0037-86822005000300012>>. Acesso em: 02 jan. 2019.

SIMON, M. S. et al. Endocarditis Caused by Rhodotorula Infection. **Journal Of Clinical Microbiology**, [s.l.], v. 52, n. 1, p.374-378, 6 nov. 2013. American Society for Microbiology. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1128/jcm.01950-13>>. Acesso em: 02 dez. 2018.

SOUSA, Cristina Maria Miranda de. et al. Os direitos dos usuários da saúde em casos de infecção hospitalar. **Revista Brasileira de Enfermagem**, Brasília, v. 61, n. 4, p.411-417, ago. 2008. FapUNIFESP (SciELO). Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/s0034-71672008000400002>>. Acesso em: 13 ago. 2018.

SOUZA, Ester Sena et al. Mortality and risks related to healthcare-associated infection. **Texto & Contexto - Enfermagem**, [s.l.], v. 24, n. 1, p.220-228, mar. 2015. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/0104-07072015002940013>. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/tce/v24n1/pt_0104-0707-tce-24-01-00220.pdf>. Acesso em: 14 jan. 2019.

STURZA, Simone Ferreira. **ESTUDO COMPARATIVO DE MÉTODOS DE IDENTIFICAÇÃO DE LEVEDURAS INCLUINDO CHROMAGAR CANDIDA, VITEK SYSTEM YBC E MÉTODOS MANUAIS CONVENCIONAIS**. 2008. 23 f. Monografia (Especialização) - Curso de Programa de Aprimoramento Profissional em Infectologia, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP, São Paulo, 2008. Disponível em: <ses.sp.bvs.br/lildbi/docsonline/get.php?id=5705>. Acesso em: 11 fev. 2019.

TLIGUI, H. et al. Une ulcération cutanée due à Rhodotorula mucilaginosa chez un enfant immunodéprimé. **Journal de Mycologie Médicale**, [s.l.], v. 28, n. 1, p.215-217, mar. 2018. Elsevier BV. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.mycmed.2018.01.006>>. Acesso em: 02 dez. 2018.

TORTORA, G. J.; FUNKE, B. R.; CASE, C. L. **Microbiologia**. 8. ed. Porto Alegre: Artmed, 2005. 894 p.

TUON, Felipe F.; COSTA, Silvia F. A systematic review of 128 cases from literature. **Revista Iberoamericana de Micología**, [s.l.], v. 25, n. 3, p.135-140, set. 2008. Elsevier BV. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/s1130-1406\(08\)70032-9](http://dx.doi.org/10.1016/s1130-1406(08)70032-9)>. Acesso em: 31 jul. 2018.

TUON, Felipe F.; ALMEIDA, Gisele M. Duboc de; COSTA, Silvia F. Central venous catheter-associated fungemia due to Rhodotorula spp. – A systematic review. **Medical Mycology**, [s.l.], v. 45, n. 5, p.441-447, jan. 2007. Oxford University Press (OUP). Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1080/13693780701381289>>. Acesso em: 02 jan. 2019.

TSIODRAS, Sotirios et al. Rhodotorula mucilaginosa associated meningitis: A subacute entity with high mortality. Case report and review. **Medical Mycology Case Reports**, [s.l.], v. 6, p.46-50, out. 2014. Elsevier BV. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.mmcr.2014.08.006>>. Acesso em: 02 dez. 2018.

VENCESLAU, E. M.; MARTINS, R. P. P.; OLIVEIRA, I. D. *Frequencia de fungos anemófilos em áreas críticas de unidade hospitalar de Aracaju*. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, Sergipe-BR, v. 44, p. 26-30, 2012. Disponível em:<https://www.researchgate.net/publication/316488196_Frequencia_de_fungos_a_nemofilos_em_areas_criticas_de_unidade_hospitalar_de_Aracaju_Sergipe_Brasil_Frequency_of_airborne_fungus_in_critical_areas_at_hospital_unit_of_Aracaju_Sergipe_Brazil> Acesso em: 14 jan. 2019.

VERDUGO, Fernando J et al. Peritonitis fúngica por Rhodotorula mucilaginosa en una paciente en diálisis peritoneal automatizada: Revisión de la literatura. **Revista Chilena de Infectología**, [s.l.], v. 33, n. 2, p.222-225, abr. 2016. SciELO Comision Nacional de Investigacion Cientifica Y Tecnologica (CONICYT). Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.4067/s0716-10182016000200012>>. Acesso em: 02 dez. 2018.

VERWAAL, R. et al. High-Level Production of Beta-Carotene in Saccharomyces cerevisiae by Successive Transformation with Carotenogenic Genes from Xanthophyllomyces dendrorhous. **Applied And Environmental Microbiology**, [s.l.], v. 73, n. 13, p.4342-4350, 11 maio 2007. American Society for Microbiology. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1128/aem.02759-06>>. Acesso em: 22 mar. 2019.

WANG, Cheng-hui et al. Breakthrough fungemia caused by Rhodotorula mucilaginosa during anidulafungin therapy. **Journal Of Microbiology, Immunology And Infection**, [s.l.], fev. 2018. Elsevier BV. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jmii.2018.01.001>>. Acesso em: 02 mar. 2019.

WIRTH, Fernanda; GOLDANI, Luciano Z. Epidemiology of Rhodotorula: An Emerging Pathogen. **Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases**, [s.l.], v. 2012, p.1-7, 2012. Hindawi Limited. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1155/2012/465717>>. Acesso em: 10 out. 2018.

WIRTH, Fernanda; GOLDANI, Luciano Z. **Infecção disseminada por Rhodotorula em um modelo experimental em ratos**. 2011. 140 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2011. Disponível em: <<https://lume.ufrgs.br/handle/10183/37499>>. Acesso em: 10 jan. 2019.