

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

Jaqueline Célia de Oliveira

Doença renal crônica e infecções fúngicas: revisão da literatura

Florianópolis

2021

Jaqueline Célia de Oliveira

Doença renal crônica e infecções fúngicas: revisão da literatura

Trabalho Conclusão do Curso de Graduação em Farmácia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito necessário para a obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Jairo Ivo dos Santos

Florianópolis
2021

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

Oliveira, Jaqueline Célia de
Doença renal crônica e infecções fúngicas: revisão da
literatura / Jaqueline Célia de Oliveira ; orientador,
Jairo Ivo dos Santos, 2021.
85 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) -
Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências
da Saúde, Graduação em Farmácia, Florianópolis, 2021.

Inclui referências.

1. Farmácia. 2. infecções fúngicas. 3. Doença renal
crônica. 4. Imunossupressão. 5. Revisão. I. Santos, Jairo
Ivo dos. II. Universidade Federal de Santa Catarina.
Graduação em Farmácia. III. Título.

Jaqueline Célia de Oliveira

Doença renal crônica e infecções fúngicas: revisão da literatura

Este Trabalho Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do Título de “Bacharel em farmácia” e aprovado em sua forma final pelo Curso de Farmácia Florianópolis, 20 de setembro de 2021.

Prof. (a) Dr. (a) Liliete Canes Souza
Coordenadora do Curso

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Jairo Ivo dos Santos
Orientador
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof. (a) Dr. (a) Iara Fabrícia Kretzer
Avaliadora
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof. (a) Dr. (a) Izabel Galhardo Demarchi
Avaliadora

Universidade Federal de Santa Catarina

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por iluminar meu caminho e me conceder forças e luz para enfrentar as dificuldades.

A Universidade Federal de Santa Catarina pela formação, auxílio, dedicação e apoio. Sobretudo ao professor Jairo que acreditou em mim e me aceitou como orientada e por toda a paciência, orientações e correções durante os trabalhos, aos professores Izabel, Iara, Cleonice e Alex por dedicarem um tempo para avaliar com carinho meu trabalho.

A toda minha família, principalmente aos meus pais Manoel e Célia e meus irmãos Gilberto e Luciano por serem a minha base de sustentação e motivação, por me incentivarem a enfrentar e superar os desafios e por me ensinar a maioria das coisas que acredito.

Ao meu amado Deyvid por ser tão paciente comigo, me incentivar, acreditar em mim e me apoiar em minhas escolhas.

As minhas queridas amigas Gislaine, Clarice e Liege e primas Rosa e Catiane que mesmo não estando sempre juntas apoiam e incentivam.

Aos meus amigos que conquistei durante a graduação Maria, Luany, Isabelle, Suzana, Fran, Jéssica, Frantesco e Marlon que sempre estiveram ao meu lado nas horas boas e ruins, confraternizando ou apoiando em momentos delicados e pela companhia durante as aulas, ajuda, ou discussões sobre provas e trabalhos.

A minha instrutora iluminada de yoga Krsna que me ensinou com dedicação uma prática de muita luz e força durante os anos da graduação que fizeram total diferença na minha rotina extenuante entre trabalho e estudo, me dando energia, determinação e fé para não pensar em desistir.

Por fim, a minha supervisora de estágio Marcela que me acolheu e acreditou em mim abrindo oportunidade de estágio no instituto de pesquisa no Hospital Baía Sul.

RESUMO

Os fungos são encontrados em todo tipo de ambientes e podem se tornar infecciosos frente a pacientes imunocomprometidos devido a condições graves como a doença renal crônica (DRC) e suas terapias de tratamento incluindo terapia dialítica e transplante renal. Foi desenvolvida uma revisão da literatura de casos de infecções fúngicas em pacientes com DRC no Brasil e no mundo, sendo realizada pesquisa bibliográfica nos portais dos periódicos Capes, Scielo Brasil e PubMed. O intervalo da pesquisa compreendeu o período entre 2010 e 2020 e foram coletados 34 estudos reportando casos de pacientes em terapias de substituição renal. Do total de casos da terapia dialítica, 75,8 % das infecções por cateter ou peritonite fúngicas foram causados por *Candida* spp e 24,2% causadas por outras leveduras incluindo espécies de *Cryptococcus* e *Rhodotorula*, onde a porta de entrada foi o cateter. Nos casos dos pacientes com transplante renal ocorreram infecções causadas por espécies como *Alternaria*, *Exophiala*, *Phialemonium*, *Ciclotrioides*, *Nigrograna*, *Pyrenochaeta* e *Histoplasma*, porém a prevalência foram espécies de *Candida*, estas isoladas na maior parte das infecções superficiais. As técnicas diagnósticas nem sempre eram específicas, como os exames de imagem, porém várias técnicas específicas foram usadas, sendo o cultivo e histopatologia mais usadas. Os medicamentos mais utilizados foram da classe azól, devido ao amplo espectro de ação e menores reações adversas. Porém, a terapia anti-rejeição observada em pacientes transplantados renais com imunossupressores como tacrolimo e corticosteroides se tornava um desafio frente às interações entre esses medicamentos, sendo que o azól provoca inibição enzimática da via citocromo P450 3A, via de metabolização do tacrolimo e consequentemente elevava o nível sérico de tacrolimo, um medicamento neurotóxico que requer monitoramento e controle de suas concentrações. A remoção do cateter ou intervenção cirúrgica foi observada na maioria dos casos, principalmente os que tiveram resolução completa da infecção, sendo observado melhor prognóstico do paciente e mais rápido o tratamento. Todos os isolados possuem a característica oportunista e a condição imunossuprimida a qual o paciente transplantado se encontra, pode ser determinante para a infectividade dos fungos. Existe demora no diagnóstico de infecções fúngicas relacionada não somente com técnicas morosas de isolamento do fungo como o cultivo, mas também pela falta de métodos específicos para identificação em diversos hospitais e por dados epidemiológicos limitados de diversas infecções. O tratamento ao qual o paciente é submetido nos estágios terminais da DRC denotam maiores cuidados e pode contribuir para o tratamento mais demorado e o desfecho desfavorável das infecções fúngicas.

Palavras-chave: Infecções fúngicas. Doença renal crônica. Terapias de substituição renal.

ABSTRACT

Fungi are found in all types of environments and can become infectious in immunocompromised patients due to serious conditions such as chronic kidney disease and its treatment therapies including dialysis therapy and kidney transplantation. A literature review of cases of fungal infections in renal patients in Brazil and in the world was carried out, and a bibliographic search was carried out in the portals of the periodicals Capes, Scielo Brasil and PubMed. The research interval covered the period between 2010 and 2020 and 34 studies were collected reporting cases of patients on renal replacement therapies. Of the total cases of dialysis therapy, 75.8% of catheter infections or fungal peritonitis was caused by *Candida* spp and 24.2% were caused by other yeasts including *Cryptococcus* and *Rhodotorula* species, where the port of entry was the catheter. In cases of patients with renal transplants, infections caused by species such as *Alternaria*, *Exophiala*, *Phialemonium*, *Ciclotrioides*, *Nigrograna*, *Pyrenochaeta* and *Histoplasma* occurred, but in most cases *Candida* species were isolated, which were mostly involved in superficial infections. Diagnostic techniques were not always specific, such as imaging tests, but several specific techniques were used, with culture and histopathology being the most used. The most used drugs were from the azole class, due to their broad spectrum of action and fewer adverse reactions. However, the anti-rejection therapy observed in kidney transplant patients with immunosuppressants such as tacrolimus and corticosteroids became a challenge due to the interactions between these drugs, and azole causes enzymatic inhibition of the cytochrome P450 3A pathway, tacrolimus metabolism pathway and consequently elevates the serum level of tacrolimus, a neurotoxic drug that requires monitoring and control of its concentrations. Catheter removal or surgical intervention was observed in most cases, especially those with complete resolution of the infection, with a better patient prognosis and faster treatment. All isolates have the opportunistic characteristic and the immunosuppressed condition in which the transplanted patient is, can be a determinant for the infectivity of the fungi. There is a delay in the diagnosis of fungal infections related not only to time-consuming techniques for isolation of the fungus such as cultivation, but also due to the lack of specific methods for identification in several hospitals and the limited epidemiological data of several infections. The treatment to which the patient is submitted in the terminal stages of CKD denote greater care and can contribute to a longer treatment and an unfavorable outcome of fungal infections.

Keywords: Fungal infections. Chronic kidney disease. Renal replacement therapies.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Resumo das infecções fúngicas em pacientes imunodeprimidos.	14
Figura 2 - <i>C. albicans</i> em exame direto com coloração de GRAM.	15
Figura 3 - <i>Cryptococcus</i> sp. em exame direto com tinta nanquim (400 X).....	17
Figura 4 - Exame micromorfológico da cultura de <i>Aspergillus</i> sp. (1000 X).....	18
Figura 5 - Hifas e células em forma de barril de <i>Exophiala</i> spp.	19
Figura 6 - Gemulação de <i>P. brasiliensis</i> em coloração GMS.	20
Figura 7 - Exame direto de <i>H. capsulatum</i> em cloração azul algodão.	21

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Técnicas de isolamento e identificação de fungos.....	22
Tabela 2- Estadiamento da DRC.	26
Tabela 3 - Resumo dos casos de infecções fúngicas em pacientes em terapia dialítica.....	33
Tabela 4 - Resumo dos casos de infecções fúngicas em pacientes com transplante renal.....	48

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AKIN – *Acute Kidney Injury Network*
AmB – Anfotericina B
AmB-D – Anfotericina B desoxicolato
AmB-L – Anfotericina B lipossomal
ASD – Ágar Sabouraud dextrose
ATG - Globulina antitimócito
AV – Arteriovenoso
CrS – Creatinina sérica
DOQI/NKF - *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative/ National Kidney Foundation*
DP – Diálise peritoneal
DRC – Doença renal crônica
ESRD - Doença renal em estágio terminal
ETE - Ecocardiograma transesofágico
FFR - Falência funcional renal
FG – Função glomerular
GMS – Metenamina de prata de Grocott-Gomori
HD – Hemodiálise
HE – Hematoxilina eosina
ID – Imunodifusão
IP – Intraperitoneal
IRC – Insuficiência renal crônica
IV – Intravenoso
K_{rt}/V – “*Clearance*” fracional renal de ureia
LBA - Lavado broncoalveolar
LCR – Líquido cefalorraquidiano
LRA – Lesão renal aguda
MMF - Micofenolato de mofetila
MRSA - *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina
NKF - *National Kidney Foundation*
NPPV - Terapia de ventilação de pressão positiva
PAS – Ácido periódico de Schiff
PB – Peritonite bacteriana
PCR – Reação em cadeia da polimerase
PF – Peritonite fúngica
PMN – Polimorfonucleares
PTFE - politetrafluoroetileno expandido
RM – Ressonância magnética
TC – Tomografia computadorizada
TFGe – Taxa de filtração glomerular estimada
TMO-SMZ - Sulfametoxazol-trimetoprima
TRS – Terapia renal substitutiva
US – Ultrassom
VHS – Velocidade de Hemossedimentação

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	12
1.1 MICOSES EM IMUNOCOMPROMETIDOS.....	12
1.1.1 Micoses provocadas por leveduras.....	14
1.1.1.1 <i>Candidíase</i>	14
1.1.1.2 <i>Criptococose</i>	16
1.1.2 Infecções causadas por fungos hialinos e demácios.....	17
1.1.2.1 <i>Hialohifomicoses</i>	17
1.1.2.2 <i>Feohifomicoses</i>	18
1.1.3 Infecções causadas por fungos dimórficos.....	19
1.1.3.1 <i>Histoplasmose</i>	20
1.2 ISOLAMENTO E IDENTIFICAÇÃO DE FUNGOS.....	21
1.3 TRATAMENTO DAS INFECÇÕES FÚNGICAS.....	24
1.4 DOENÇA RENAL CRÔNICA.....	25
2 JUSTIFICATIVA.....	29
3 OBJETIVOS DO TRABALHO.....	30
3.1 OBJETIVO GERAL.....	30
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	30
4 METODOLOGIA.....	31
4.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO DE PUBLICAÇÕES.....	31
4.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO DE PUBLICAÇÕES.....	31
5 REVISÃO DA LITERATURA.....	32
5.1 TERAPIA DIALÍTICA:.....	32
5.2 TRANSPLANTE RENAL:.....	47
6 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	74
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	78
8 REFERÊNCIAS.....	79

1 INTRODUÇÃO

Os fungos são seres onipresentes na natureza, sendo encontrados em todo tipo de ambientes e, aqueles patogênicos que causam doenças infecciosas, denominadas micoses. Muitas espécies possuem importância ecológica e econômica, pois atuam na decomposição de matéria orgânica, tornando-a disponível para plantas obterem energia, atuam em variados setores das atividades humanas, como fermentação de vinhos e cervejas, fabricação de queijos e ainda nas áreas farmacêutica, médica, agrícola, veterinária, biotecnológica, entre muitas outras (MORAES *et al.*, 2016).

Os fungos pertencem ao Reino *Fungi* e são seres eucariotos, sapróbios, heterotróficos, unicelulares (leveduras), pluricelulares (filamentosos), incapazes de realizar a fotossíntese e sua parede celular possui basicamente quitina, glucana e celulose. A sua reprodução pode ser tanto sexuada (plasmogamia, cariogamia e meiose) como assexuada (fragmentação, brotamento e esporulação). Eles têm como necessidades nutricionais os elementos químicos C, O, H, N, P, K, Mg, S, B, Mn, Cu, Mo, Fe e Zn. Também podem crescer em todos os tipos de ambientes aquático, solo, ar e meios de culturas específicos aeróbicos e anaeróbicos em temperaturas entre 0 °C e 35 °C, porém, para a maioria das espécies de fungos, a temperatura ideal está na faixa de 20 °C a 30 °C e a umidade ideal está em torno do ponto de saturação (MORAES *et al.*, 2016) (ZAITZ *et al.*, 2010).

Na medicina humana, além de micoses produzidas por verdadeiros patógenos, aumentam cada vez mais o número de micoses oportunistas e ocasionais produzidas por fungos saprófitos, que se tornam parasitas quando se defrontam com organismos em que o sistema imune está deficiente por doenças graves, crônicas, ou submetidos à medicação intensiva por antibióticos, corticosteroides e citostáticos (OLIVEIRA, 2014). Esses são fatores que resultam em deficiências da imunidade, como queda da defesa celular, mediada por linfócitos T, e os defeitos no número e na função dos macrófagos e aumentam a suscetibilidade de pacientes imunocomprometidos a infecções por organismos de pequena virulência nativa a hospedeiros normais (FRARE & SILVA, 2010).

1.1 MICOSES EM IMUNOCOMPROMETIDOS

A imunossupressão é a diminuição da resposta imunológica e entre as principais causas de imunossupressão está o HIV, as leucemias, corticoterapias, diabetes, alcoolismo,

doença renal crônica, pacientes em hemodiálise, transplantados, entre outras (ZAITZ *et al.*, 2010). As causas da imunossupressão determinam desde estados transitórios até quadros permanentes que comprometem o sistema imune (GAUR; FLYNN, 2001; LACAZ *et al.*, 2002; PIERROTI; BADDOUR, 2002, *apud* MACÊDO, 2007).

Há diversas formas clínicas de micoses e a classificação é agrupada de acordo com local da infecção, estado imunológico do hospedeiro, gênero do fungo, entre outras (ZAITZ *et al.*, 2010):

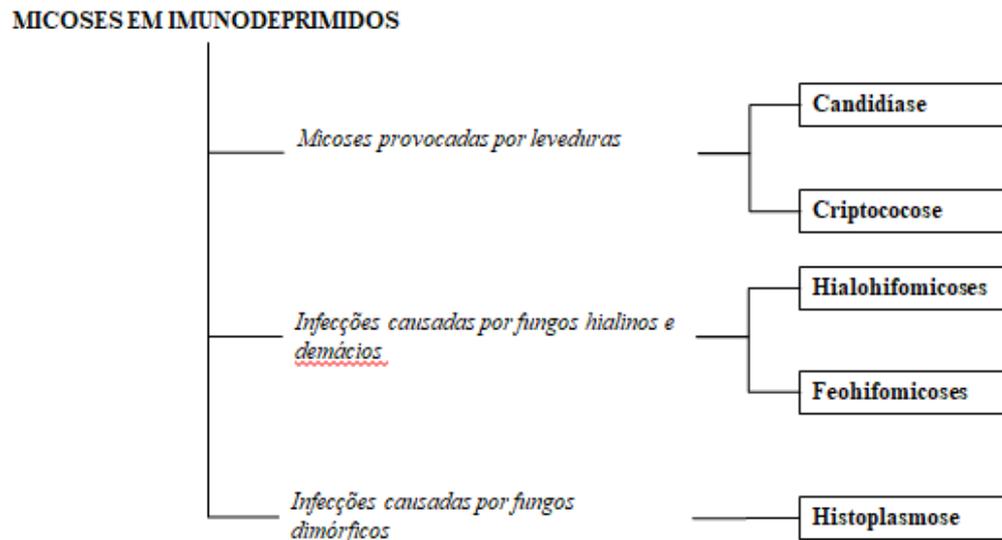
1. Micoses superficiais: acometem as camadas superficiais da pele, pelos e unhas. As micoses superficiais propriamente ditas incluem infecções fúngicas que acometem a camada córnea ou cutícula do pelo. Elas raramente manifestam sintomatologia e incluem a pitíriase versicolor, pedras branca e preta e tinha negra.
2. Micoses superficiais cutâneas: causadas por dermatófitos, leveduras do gênero *Candida*, além de fungos hialinos ou demácios.
3. Micoses profundas: acometem camadas mais profundas da pele (micoses subcutâneas) ou se disseminam para múltiplos órgãos (micoses sistêmicas).

Nas micoses profundas subcutâneas a transmissão ocorre através de trauma. Elas incluem a esporotricose, feohifomicoses e hialohifomicoses, entre outras (ZAITZ *et al.*, 2010).

Nas micoses profundas sistêmicas, a transmissão se faz pela inalação dos propágulos fúngicos infectantes. Podem ser causadas por fungos patogênicos dimórficos como *Paracoccidioides*, *Sporothrix* e *Histoplasma*, ou por fungos oportunistas como *Candida*, *Cryptococcus*, zigomicetos da ordem *Mucorales* e fungos filamentosos anemófilos (ZAITZ *et al.*, 2010).

Abaixo, uma figura com o resumo dos principais tipos de infecções fúngicas em pacientes imunocomprometidos.

Figura 1 - Resumo das infecções fúngicas em pacientes imunodeprimidos.



Fonte: Elaborado pelo autor.

1.1.1 Micoses provocadas por leveduras

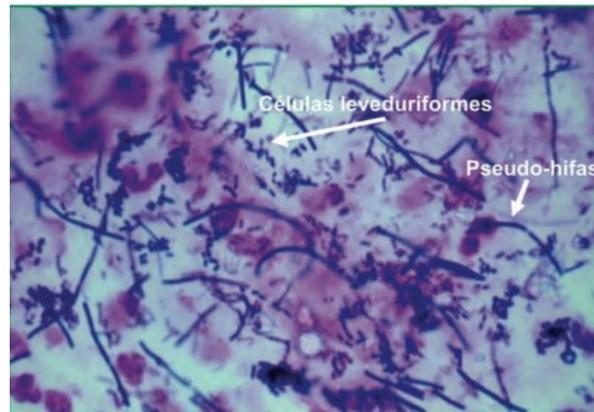
São micoses que acometem superficialmente a pele e mucosas que não atingem a camada dérmica ou mucosa como, por exemplo, a candidíase, sem formação de granulomas e a criptococose, uma micose profunda em que há formação de granulomas (OLIVEIRA, 2014).

1.1.1.1 Candidíase

É uma micose oportunista que aparece com frequência em imunodeprimidos, desenvolvendo desde quadros clínicos localizados até quadros disseminados graves (SCULLY; EL-KABIR; SAMARANAYAKE, 1994, *apud* MACÊDO, 2007).

A levedura *Candida albicans* é um sapróbio comum do trato digestivo de indivíduos saudáveis, porém pode, eventualmente, vir a causar situações clínicas graves (BEATRIZ & CAMBAZA, 2015). Ela foi descrita pela primeira vez em 1839, em afta de paciente com febre tifoide (LACAZ, 2002 *apud* ZAITZ *et al.*, 2010), sendo hoje considerada a causa mais frequente das infecções endógenas, mas também é encontrada em objetos e superfícies, tanto na comunidade como ambientes hospitalares (ZAITZ *et al.*, 2010). Abaixo, a figura 2 ilustra a candidíase em amostra biológica através da coloração de Gram sendo visualizadas hifas e pseudohifas de *C. albicans*.

Figura 2 - *C. albicans* em exame direto com coloração de GRAM.



Fonte: ZAITZ *et al.* (2010)

Acreditava-se, no início do século XX, que existia somente a espécie *Candida albicans*, porém foi a partir de 1950 foram isoladas outras espécies como *Candida tropicalis*, *Candida glabrata* e *Candida krusei*, entre outras (ABI-SAID *et al.*, 1997; MERZ *et al.*, 1986; PFALER, 1995, *apud* ZAITZ *et al.*, 2010).

Um aumento na incidência de infecções por *Candida* tem sido observado em pacientes imunossuprimidos principalmente, portadores HIV, idosos, neutropênicos, pós-cirúrgicos ou em unidades de terapia intensiva (BECK-SAGUE *et al.*, 1993; BODEY, 1986; BONACINI *et al.*, 1991; KOMSHIAN *et al.*, 1989; SANT'ANA *et al.*, 2002 *apud* ZAITZ *et al.*, 2010).

A virulência da infecção por *Candida* spp. está relacionada com fatores de risco do hospedeiro e fatores predisponentes intrínsecos (idosos, neoplasias, prematuridade, hemopatias, tuberculose, entre outros) e os extrínsecos (antibioticoterapia prolongada, quebra da barreira normal da pele ou mucosa devido a cirurgias, uso de sondas e cateteres, além de supressão dos mecanismos imunológicos, possibilitando a disseminação da infecção nos tecidos e órgãos internos (BLUMBERG *et al.*, 2001, *apud* ZAITZ *et al.*, 2010).

Espécies do gênero *Candida* podem causar infecções cutâneas, onicomicoses, oral, mucocutânea crônica, vaginal e sistêmica (candidemia), esta última grave e de difícil diagnóstico, acometendo com maior frequência pacientes transplantados com ou sem neutropenias (ZAITZ *et al.*, 2010).

Em 2009, a espécie *Candida auris* foi descrita no Japão, com destaque na saúde pública, devido os casos isolados de resistência às três principais classes de fármacos antifúngicos (polienos, azóis, equinocandinas) e necessitam de métodos diagnósticos

específicos para prescrição do tratamento, pois os isolados podem facilmente ser confundidos com outras espécies de leveduras, quando se utilizam os métodos fenotípicos tradicionais na sua identificação. Na América Latina, o primeiro relato foi em 2016, na Colômbia e o Brasil teve o primeiro caso notificado à Agência Nacional de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde do Brasil em dezembro de 2020, em um hospital na Bahia. A ANVISA tem criado uma força tarefa com os estados com documentos como a nota técnica GVIMS/GGTES/ANVISA nº 11/2020 com orientações para evitar a disseminação e promover a prevenção (ANVISA, 2020).

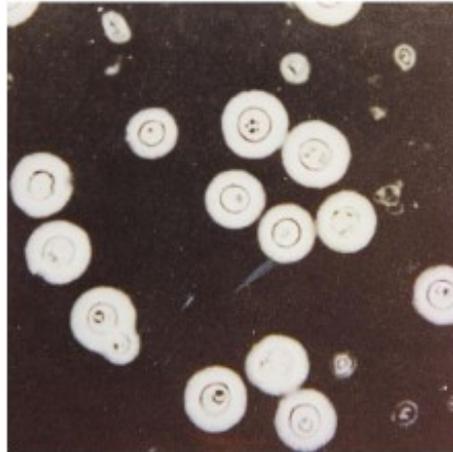
1.1.1.2 Criptococose

A criptococose é uma infecção causada pela levedura do gênero *Cryptococcus*, com manifestação clínica aguda, subaguda ou crônica, que tem como foco primitivo o pulmão com repercussão na pele, mucosa, ossos e vísceras e que, muitas vezes, se dissemina para o sistema nervoso central. Há duas principais espécies de importância clínica: *Cryptococcus neoformans* (sorotipos A e D) e *Cryptococcus gattii* (sorotipos B e C) (OLIVEIRA, 2014).

C. neoformans é um fungo com distribuição geográfica universal. Foi isolado em 1894 por Sanfelice a partir do suco de frutas deteriorado e, do solo, pela primeira vez em 1941, por Emmons, junto às fezes de pássaros, principalmente de pombos. Também foi observado que a atmosfera contaminada por poeira de fezes de pombos pode produzir a infecção em seres humanos. O fungo pode se manifestar clinicamente desde formas assintomáticas, até formas sintomáticas pulmonares, cutâneas e neurológicas graves (OLIVEIRA, 2014). A figura 3 ilustra o *Cryptococcus* sp. em exame direto com tinta nanquim.

Dentre os fatores que predispõe a criptococose estão doenças como: linfoma de Hodgkin, sarcoide de Boeck, timoma, miastenia gravis, AIDS, e ainda, uso de esteroides e medicamentos imunossupressores, em que o sistema imune se torna deficiente contra *Cryptococcus* sp. Qualquer região do organismo pode ser acometida pela disseminação da criptococose, como fígado, próstata e inclusive regiões urogenitais. A doença pode se desenvolver sob várias formas, incluindo formas pulmonares, meningoencefálicas, cutânea e óssea (OLIVEIRA, 2014).

Figura 3 - *Cryptococcus* sp. em exame direto com tinta nanquim (400 X).



Fonte: NAPPI & SANTOS (2019)

1.1.2 Infecções causadas por fungos hialinos e demácios

O termo hialino se refere a fungos filamentosos septados incolores, pois são desprovidos de melanina na parede celular. Amplamente distribuídos na natureza, pertencem a classe *Hyphomycetes*, são fungos anemófilos, ou seja, se dispersam pelo ar atmosférico, podendo infectar via pulmonar, causando as chamadas hialohifomicoses (ZAITZ *et al.*, 2010).

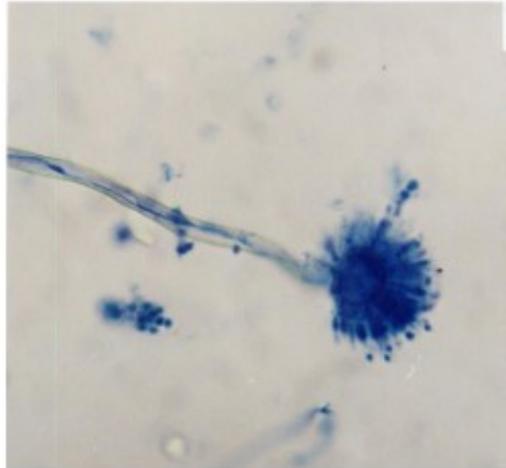
Já o termo demácio se refere a fungos filamentosos que possuem melanina na parede celular dando cor acastanhada às hifas. São fungos geofílicos e amplamente distribuídos na natureza. A principal forma de transmissão se dá através de traumas e perfurações na pele. As principais micoses que causam são eumicetomas por grãos pretos, cromoblastomicose e feohifomicoses (ZAITZ *et al.*, 2010).

1.1.2.1 Hialohifomicoses

São infecções fúngicas caracterizadas pela presença de hifas septadas hialinas em tecidos. As hialohifomicoses são classificadas em superficiais, subcutâneas, alérgicas, invasivas e sistêmicas, podendo ser adquiridas por trauma, inalação, ingestão de alimentos ou água contaminados e ainda materiais hospitalares contaminados. Fatores como: uso de agentes imunossupressivos, antibióticos e cirurgias mais agressivas, bem como pacientes transplantados, neutropênicos e portadores do HIV, predispõem às infecções fúngicas, principalmente as formas invasivas e sistêmicas como aspergilose (ZAITZ *et al.*, 2010). Na

figura 4, é mostrada por NAPPI & SANTOS a estrutura fúngica de reprodução (conidióforo) através do exame micromorfológico da cultura de *Aspergillus* sp.

Figura 4 - Exame micromorfológico da cultura de *Aspergillus* sp. (1000 X).

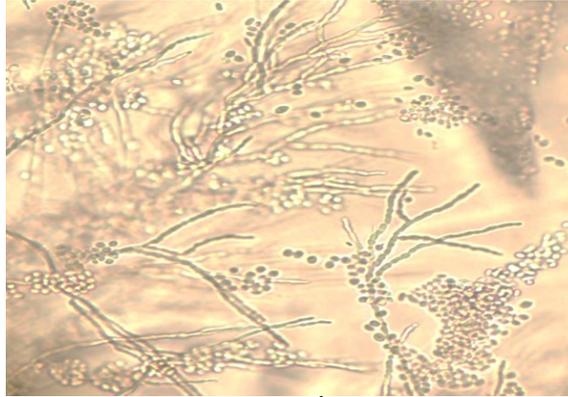


Fonte: NAPPI & SANTOS (2019)

1.1.2.2 Feohifomicoses

São infecções causadas por fungos filamentosos septados demácios, em que o contato com o homem se dá através do solo e das plantas. Apresentam-se nos tecidos infectados em formas variadas como estruturas arredondadas, hifas curtas semelhantes à pseudohifas e hifas verdadeiras (ZAITZ *et al.*, 2010). Foi observado um aumento de casos tanto em pacientes imunossuprimidos como em pacientes imunocompetentes entre os anos 1971 e 2000, em que publicações registraram um aumento de dez vezes na frequência, em 30 anos. São fungos demácios neurotrópicos, com predileção cerebral, podendo produzir abscessos quase sempre encistados, embora as manifestações sistêmicas disseminadas e fungemia sejam mais raras de se encontrar. São encontrados como agentes patológicos espécies de *Alternaria* e *Exophiala* entre outras. (SILVEIRA, 2001 *apud* ZAITZ *et al.*, 2010). Na figura 5, abaixo, são vistas hifas e células em forma de barril do fungo demácio de *Exophiala* spp.

Figura 5 - Hifas e células em forma de barril de *Exophiala* spp.



Fonte: TOMÉ (2011)

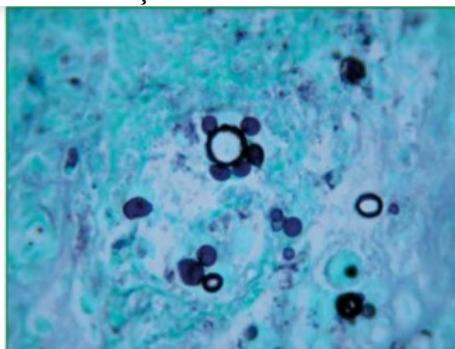
1.1.3 Infecções causadas por fungos dimórficos

A capacidade do fungo em alterar a forma de crescimento miceliano para leveduriforme e vice-versa, em decorrência de alterações na temperatura e oferta de nutrientes, é denominada dimorfismo (BEATRIZ & CAMBAZA, 2015). Por exemplo, o *Paracoccidioides brasiliensis*, na temperatura ambiente, em saprobiose, se desenvolve sob a forma de bolor ou fase miceliana e, na temperatura corporal se desenvolve como levedura multigemulante ou fase leveduriforme. (OLIVEIRA, 2014). A figura 6 ilustra a forma multigemulante de *P. brasiliensis* em biópsia de tecido visualizadas na coloração GMS.

Há vários fatores e variáveis que podem ser determinantes para a patogenicidade dos fungos dimórficos como: volume de inóculo, virulência fúngica, resistência do hospedeiro, entre outros (ZAITZ *et al.*, 2010);

As infecções por fungos dimórficos de maior importância médica e prevalência no Brasil são a esporotricose, paracoccidioidomicose e histoplasmose, esta última discutida com mais detalhes a seguir (ZAITZ *et al.*, 2010).

Figura 6 - Gemulação de *P. brasiliensis* em coloração GMS.



Fonte: ZAITZ *et al.* (2010)

1.1.3.1 Histoplasmose

Causada por *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* e *H. capsulatum* var. *duboisii* (somente na África), a infecção em humanos é adquirida por inalação de microconídios em suspensão. A histoplasmose é uma patologia de distribuição universal com alta endemia em regiões das Américas do Norte e do Sul (ZAITZ *et al.*, 2010). É a micose de natureza oportunista mais comum associada com a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), com manifestações graves, progressivas e fatais nesses pacientes, sendo necessário rápido diagnóstico e tratamento (SIDRIM & ROCHA, 2004; ZAITZ *et al.*, 2010).

Em 95% dos casos se apresenta na forma assintomática com resolução espontânea. Já quando há infecção sintomática pulmonar aguda, dependendo do volume de inóculo inalado, a manifestação clínica pode variar desde manifestações de sintomas gripais até um quadro pulmonar grave, que necessite de suporte ventilatório (ZAITZ *et al.*, 2010).

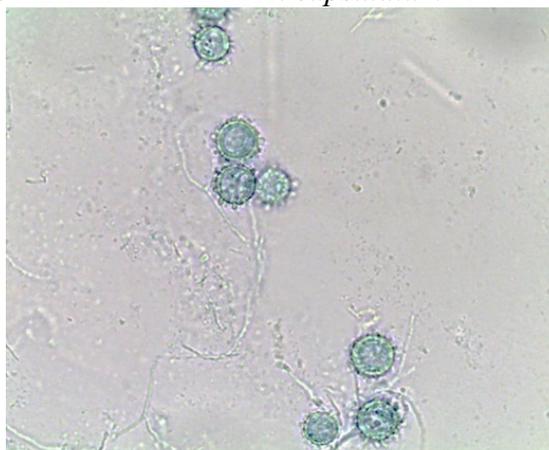
A forma pulmonar crônica no adulto se estabelece em pacientes idosos do sexo masculino com doença pulmonar obstrutiva preexistente e pode estar associada com tuberculose, e o quadro radiológico sugere tuberculose. A forma multifocal crônica é a mais comum das formas clássicas, acometendo adultos do sexo masculino em que ocorre uma reativação endógena de fungos viáveis quiescentes, consequente de imunossupressão (ZAITZ *et al.*, 2010).

A histoplasmose disseminada aguda observada tanto em crianças como adolescentes possui quadro clínico de rápida evolução e pode manifestar linfadenomegalia generalizada e hepatoesplenomegalia, podendo haver ainda comprometimento meningoencefálico associado

(ZAITZ *et al.*, 2010). Abaixo, a figura 6 mostra a micromorfologia do *H. capsulatum* visível na coloração azul algodão.

A paracoccidioidomicose é muito mais prevalente em homens do que em mulheres. O beta estradiol parece proteger as mulheres adultas do desenvolvimento da doença após o início da infecção (RADISIC *et al.*, 2016).

Figura 7 - Exame direto de *H. capsulatum* em coloração azul algodão.



Fonte: OLIVEIRA (2013)

A forma disseminada está associada a AIDS entre outros fatores de imunossupressão grave como em pós-transplantes e corticoterapia prolongada. Podem ser observadas desde lesões orocutâneas, lesões papuloacneiformes em face, pescoço e tórax até lesões úlcero-necróticas múltiplas (ZAITZ *et al.*, 2010).

1.2 ISOLAMENTO E IDENTIFICAÇÃO DE FUNGOS

Existem técnicas para o diagnóstico de infecções fúngicas específicas que serão descritas, porém técnicas inespecíficas podem auxiliar o clínico na identificação e no sinal de algum tipo de infecção que possa estar no início e agilizar o diagnóstico. A tabela 1 diferencia as técnicas diagnósticas em específicas e não específicas para isolamento e identificação de fungos.

Tabela 1 – Técnicas de isolamento e identificação de fungos.

Específicas	Não específicas
Meios de cultura não seletivos	Exames de imagem
Hemocultura	Leucograma
Exame direto	Velocidade de hemossedimentação
Biologia molecular (PCR)	Proteína C reativa
Imunohistoquímica	
Histoquímica	
Provas bioquímicas	

Fonte: Elaborada pelo autor

Segundo o manual da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2004 para o isolamento de fungos a partir de qualquer tipo de amostra, devem ser utilizados meios não seletivos, que permitam crescimento de fungos patogênicos e bolores de crescimento rápido (< de 7 dias). Quanto à temperatura, o ideal é que o material seja incubado a 25°C e 35°C, permitindo que os fungos dimórficos possam ser rapidamente identificados (XAVIER *et al.*, 2009). O meio básico em laboratório de micologia é o ágar Sabouraud dextrose. Via de regra, usa-se um antibiótico, como cloranfenicol, impedindo o crescimento de bactérias. Existem ainda, meios presuntivos, por reação enzimática e colorimétrica, de espécies de *Candida* spp. (*Candida Medium*, *CHROMagar*, *Biggy* agar, etc) (ANVISA, 2004).

As hemoculturas fazem parte da rotina diagnóstica para casos de infecção hospitalar e merecem algumas recomendações à parte, para isolamento de fungos (ANVISA, 2004). Existem os sistemas automatizados para hemocultivo, continuamente controlados, como Bactec (Becton Dickinson, Sparks, MD, EUA) e BacT/ALERT (bioMérieux, Marcy l'Étoile, França), que mostram o grande progresso nas últimas décadas e útil para isolamento de leveduras (gêneros *Candida*, *Trichosporon* e *Cryptococcus*). No entanto, o padrão ouro para o isolamento de fungos dimórficos, especialmente *H. capsulatum*, de amostras de sangue é a técnica de lise-concentração tendo sensibilidade superior às técnicas automatizada e meio bifásico (BEATRIZ & CAMBAZA, 2015).

A microscopia direta em material biológico é utilizada para a observação de elementos fúngicos como blastoconídios e pseudohifas, onde esfregaços do material analisado são corados pelo método de Gram, permitindo diferenciar leveduras de bactérias (BEATRIZ & CAMBAZA, 2015). A coloração de GRAM é muito útil para a identificação de elementos

fúngicos e possibilita discriminar artefatos existentes em amostras biológicas como urina, secreções e fezes (ANVISA, 2004). É usado também o lactofenol azul algodão, principalmente como corante no estudo micromorfológico de cultura de fungos (NAPPI & SANTOS, 2019).

As provas sorológicas são uma valiosa opção para auxílio no diagnóstico e na avaliação prognóstica de determinadas infecções fúngicas, como coccidioidomicose, paracoccidioidomicose, histoplasmose, etc. No entanto, segundo Radisic *et al.* (2016), os estudos sorológicos não são úteis para o diagnóstico de infecção aguda em pacientes transplantados, devido à resposta retardada pelo uso de drogas imunossupressoras.

O exame histopatológico proporciona uma importante contribuição para o diagnóstico micopatológico, porém possui limitações, baseada na micromorfologia e na reação tecidual e necessita um analista experiente. A técnica se baseia no uso de colorações que auxiliam na detecção de estruturas fúngicas e bacterianas, como as colorações: ácido periódico de Schiff (PAS), metenamina de prata de Grocott-Gomori (GMS), hematoxilina-eosina (HE), entre outras (BEATRIZ & CAMBAZA, 2015) (XAVIER *et al.*, 2009). Outra contribuição da histopatologia é o estudo de autópsia, onde a relevância está baseada em elucidar aos profissionais a ocorrência da micose, para que possa ser incluída no diagnóstico diferencial ainda *in vivo*, no intuito de ser apropriadamente tratada, evitando novos casos fatais semelhantes (XAVIER *et al.*, 2009).

Técnicas moleculares como a reação em cadeia da polimerase (PCR) consistem de uma ferramenta útil e eficaz para a identificação de patógeno fúngico como, por exemplo, as leveduras. A sensibilidade nos casos de candidíase varia de 60% a 100%. Porém, há limitações relacionadas com o método de extração do DNA e com a escolha dos *primers*, que devem amplificar, de modo específico, DNA fúngico ao invés de DNA humano. E ainda são poucos os laboratórios que utilizam essa técnica, devido ao custo elevado e a necessidade de espaço e de pessoal especializado para o manuseio (BEATRIZ & CAMBAZA, 2015).

O MALDI-TOF-MS, do inglês *matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry* ou ionização/dessorção a laser assistida por matriz acoplada a espectrometria de massa por tempo de voo, é um método proteômico computadorizado que analisa por software, compara e interpreta um padrão gráfico gerado com um banco de dados existente. Dessa forma, alcançando um resultado rápido e preciso. A confirmação do primeiro caso de *Candida auris* no Brasil foi realizada com MALDI-TOF (MORALES, 2020).

Outro método é a imunohistoquímica, altamente sensível e específico, a técnica se baseia na ligação de um anticorpo específico acoplado a um cromógeno que amplifica a visualização da reação antígeno-anticorpo. Podem-se utilizar anticorpos para diagnóstico de paracoccidiodomicose, esporotricose, zigomicose e aspergilose, entre outros. Esse método é utilizado em pesquisas e em situações de dificuldade diagnóstica (ZAITZ *et al.*, 2010).

Os exames de imagem como TC e RM são de grande importância no auxílio ao diagnóstico, pois apresentam alterações que podem ser correlacionadas ao quadro clínico. Sendo um método não invasivo, pode detectar nódulos e infiltrações precocemente, antes mesmo da confirmação por exames laboratoriais como os microbiológicos, que tradicionalmente requerem tempo para realização, o que pode acarretar a piora do quadro do paciente (CORADI & QUEIROZ, 2017).

1.3 TRATAMENTO DAS INFECÇÕES FÚNGICAS

Para o tratamento farmacológico das infecções fúngicas estão entre os principais grupos utilizados os azóis, as equinocandinas, os poliênicos, entre outros a considerar como terbinafina e flucitosina (RANG *et al.*, 2016).

Os azóis são um grupo de agentes fungistáticos sintéticos, com um amplo espectro de atividade antifúngica. Atuam inibindo o citocromo P450, responsável pela conversão do lanosterol em ergosterol, o principal esterol na membrana celular fúngica causando a inibição da replicação. Os derivados azólicos, em menor intensidade o fluconazol e o voriconazol, apresentam interação medicamentosa com vários fármacos que utilizam a mesma via metabólica, enzimas do complexo citocromo P450, como a ciclosporina, um imunossupressor utilizado por pacientes com transplante renal, sendo seu uso concomitante aos azólicos formalmente contraindicada (ZAITZ *et al.*, 2010).

As equinocandinas são fungicidas para a *Candida* e fungistáticas para o *Aspergillus*. Genes de resistência têm sido identificados na *Candida* spp (CHEN *et al.*, 2011 *apud* RANG *et al.*, 2016). Porém, a Sociedade de Doenças Infecciosas da América (IDSA) recomenda o uso de uma equinocandina como terapia inicial para candidíase intra-abdominal (HU *et al.*, 2018). A caspofungina também é recomendada para o tratamento de infecções fúngicas invasivas, mas o tratamento em doenças como PJP após transplantes é um uso *off-label* desta

droga (TU *et al.*, 2013). Por não depender do sistema enzimático citocromo P450, possui menor risco de interação medicamentosa (BEATRIZ & CAMBAZA, 2015).

A anfotericina B é um antibiótico poliênico derivado do *Streptomyces nodosus* e ativa contra a maioria dos fungos e das leveduras. Representa o padrão-ouro no tratamento das infecções disseminadas causadas por microrganismos, incluindo *Candida*. Entre os efeitos colaterais está a diminuição da função renal e hipocalemia (ZAITZ *et al.*, 2010) (OLIVEIRA, 2014). No caso das infecções sistêmicas, é, em geral, administrada através da formulação em lipossomos por infusão IV lenta, o que melhora a farmacocinética e redução considerável dos efeitos adversos (RANG *et al.*, 2016).

A flucitosina é um agente antifúngico sintético que tem sido efetiva contra certa faixa limitada (principalmente leveduras) de infecções fúngicas sistêmicas e sua dosagem deve ser reduzida quando há função renal comprometida (RANG *et al.*, 2016).

A terbinafina é um composto fungicida, ativo em uma ampla gama de patógenos da pele e particularmente útil nas infecções das unhas (RANG *et al.*, 2016).

O tratamento com antifúngicos se torna um desafio em pacientes em que a função renal esteja deficiente ou que tenha transplante como na doença renal crônica.

1.4 DOENÇA RENAL CRÔNICA

Para a homeostasia corpórea, o órgão fundamental é o rim, que contém de 1 a 1,5 milhão de néfrons, que são as unidades funcionais dos rins responsáveis pela remoção de resíduos de produtos, reabsorção de nutrientes e concentração da urina. A excreção e o balanço hidroeletrolítico são controlados nos néfrons através das funções renais como fluxo sanguíneo renal, filtração glomerular, reabsorção e secreção tubular (STRASINGER & DI LORENZO, 2009).

A insuficiência renal é uma doença caracterizada pela perda da função excretória dos rins determinando o acúmulo de substâncias nitrogenadas no sangue e incapacidade de manter o balanço hidroeletrolítico e ácido-básico e está associada ao aumento de risco de mortalidade do paciente. A insuficiência renal pode ser aguda, atualmente chamada de lesão renal aguda (LRA) ou crônica (IRC) (DUMMER & BARROS, 2006; BINDROO *et al.*, 2020; STRASINGER & DI LORENZO, 2009).

A definição da doença renal crônica (DRC) surgiu por uma equipe multidisciplinar internacional, o AKIN – *Acute Kidney Injury Network*, propiciando um estadiamento da doença que independe da sua causa e evidencia que a DRC é muito mais frequente do que até então se pensava, estando ligada a taxas altas de morbimortalidade (BASTOS *et al.*, 2010). A DRC é uma síndrome clínica secundária à alteração definitiva da função e / ou estrutura do rim e se caracteriza pela irreversibilidade e evolução lenta e progressiva, estando associada com aumento da mortalidade por eventos cardiovasculares (AMMIRATI, 2020).

Segundo a Instituição Americana *National Kidney Foundation* (NKF) a DRC é identificada quando apresenta, por um período igual ou superior a três meses, taxa de filtração glomerular inferior a 60 mL/min/1,73 m², ou superior a 60 mL/min/1,73 m², mas com evidência de lesão da estrutura renal. A tabela 2 apresenta o estadiamento da DRC. Indicadores como: albuminúria, alterações na imagem renal, hematúria/leucocitúria, distúrbios hidroeletrólíticos persistentes, alterações histológicas na biópsia renal e transplante renal anterior são utilizados para indicar a lesão renal (BASTOS *et al.*, 2010).

Tabela 2- Estadiamento da DRC.

Estágio	Descrição	TFG (mL/min/1,73m³)
1	Lesão renal com FG normal ou aumentada	> ou = 90
2	Lesão renal com FG levemente diminuída	60-89
3	Lesão renal com FG moderadamente diminuída	30-59
4	Lesão renal com FG severamente diminuída	15-29
5	Falência funcional renal em TRS ou não	< 15

Fonte: Adaptado de BASTOS *et al.* (2010)

Sintomas que podem aparecer nos estágios 4 e 5 da doença incluem: perda de apetite, fadiga, oligúria, câimbras noturnas, inchaço de pés e tornozelos, prurido, manchas na pele, dor no peito, hipertensão difícil de controlar, entre outros (VAIDYA & AEDDULA, 2021). Entre os grupos de risco estão pacientes hipertensos, diabéticos, idosos, cardiopatas, histórico familiar, uso de medicamentos nefrotóxicos (BASTOS *et al.*, 2010). A prevalência de DRC é de cerca de 10% a 14% na população geral (VAIDYA & AEDDULA, 2021).

Complicações da DRC, como hipercalemia, acidose metabólica, hiperfosfatemia, deficiência de vitamina D, hiperparatireoidismo secundário e anemia são comuns e necessitam diagnósticos e tratamento (CHEN *et al.*, 2019).

O manejo dos pacientes com DRC é focado na detecção ou prevenção precoce, no tratamento da causa básica quando possível, para reduzir a progressão e a atenção aos processos secundários, que contribuem para a perda contínua da função renal e demandam equipe multidisciplinar (ROMAGNANE *et al.*, 2017). A terapia renal substitutiva (TRS) é utilizada nos últimos estágios da doença, quando é instaurada a falência funcional renal (FFR), sendo esse o momento mais crítico da doença. As medidas educativas e de preparo para TRS são de grande importância para o paciente e a família e incluem na TRS a hemodiálise (HD), a diálise peritoneal (DP) e o transplante renal (TR) (AMMIRATI, 2020).

Segundo o *National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (NKF-KDOQI), a terapia dialítica deve ser iniciada quando o “clearance” fracional renal de ureia (K_{rt}/V) estiver abaixo de 2,0, o que corresponde a uma FG entre 9 e 14mL/min e a uma FG calculada pela média entre as depurações de ureia e creatinina, de aproximadamente 10,5mL/min/1,73m².

Há uma grande quantidade de pessoas submetidas à terapia dialítica, sendo 42.695 pacientes que foram atendidos no ano de 2000, chegando a 91.314 em 2011, no qual a HD é o procedimento mais utilizado (LOPES, 2014 *apud* MARINHO *et al.*, 2017). Em 2015, a HD atingiu 92,80% da terapia dialítica. Os mais acometidos são os adultos entre 20 e 65 anos de idade, sexo masculino (SBN *apud* MARINHO *et al.*, 2017).

A HD consiste na remoção de substâncias tóxicas e corrige as transformações internas mediante a circulação do leito vascular em um aparelho destinado a essa finalidade. Baseia-se na passagem de sangue para o meio externo em compartimentos ou tubos constituídos de uma membrana semipermeável, que é continuamente irrigada por um composto eletrolítico, quando os condutores de energia se modificam ao entrarem em contato com a água (MORAES & SANTOS, 2013 *apud* MARINHO *et al.*, 2017).

A DP ocorre através de um filtro natural como substituto da função renal. Esse filtro é o peritônio, uma membrana porosa e semipermeável, que reveste os principais órgãos abdominais. Um líquido de diálise é colocado na cavidade peritoneal e drenado, através de um cateter flexível biocompatível, implantado por pequena cirurgia no abdome, podendo permanecer por tempo indefinido. Pode ser realizada por método ambulatorial contínuo ou manual ou por método automatizado domiciliar (SBN, 2021).

Segundo Barret (2004), para os pacientes dialisados, em geral, quando as amostras populacionais são ajustadas para idade, sexo, raça e condições comórbidas não há evidências que suportem a superioridade de um dos métodos, quanto à sobrevida do paciente.

O TR é a substituição do rim que pode ser retirado de doador em vida ou após a morte, estando indicado, quando o paciente em terapia dialítica ou mesmo em fase pré-dialítica, em que a FG esteja abaixo de 20 ml/min. O transplante aumenta a expectativa e a qualidade de vida, porém a terapia imunossupressora a que o indivíduo transplantado é submetido para preservar o enxerto a longo prazo o predispõe as infecções entre elas infecções fúngicas (XAVIER & LIMA, 2018).

Segundo Bastos e col. (2004) a complexidade da DRC e o impacto preocupante que gera na família indicam a necessidade de uma abordagem que vai além de cuidados médicos, na qual se privilegie o processo educativo, de preferência com o apoio de uma equipe multidisciplinar onde inclui o farmacêutico. O papel do farmacêutico para o tratamento do paciente com doença renal é fundamental e de grande importância envolvendo principalmente a prevenção de doenças e infecções, a progressão da DRC e o tratamento. As técnicas laboratoriais devidamente executadas para o diagnóstico da doença, a avaliação da prescrição e identificação de possíveis interações com outros medicamentos e/ou alimentos são atividades inerentes ao farmacêutico que pode diminuir a mortalidade precoce e aumentar a qualidade de vida do paciente com DRC.

2 JUSTIFICATIVA

A doença renal crônica e suas complicações, as terapias dialíticas, a necessidade de transplante renal em vários pacientes, a imunossupressão causada pelo tratamento da DRC a longo prazo e a permanência do paciente em unidade de terapia intensiva, são fatores de risco para o desenvolvimento de inúmeras infecções oportunistas, de etiologia bacteriana, viral e fúngica sendo, em muitos casos, responsáveis por altas taxas de morbidade e mortalidade entre os pacientes com DRC. Entretanto, essas infecções acabam sendo negligenciadas durante os cuidados hospitalares, seja por dificuldades no seu diagnóstico ou na sua adequada terapêutica, agravando esse grande problema de saúde pública (VON LILIENFELD-TOAL, 2019).

3 OBJETIVOS DO TRABALHO

3.1 OBJETIVO GERAL

- Nesse estudo desenvolvemos uma revisão da literatura sobre a prevalência, diagnóstico, monitoramento e tratamento de pacientes com infecções fúngicas e doença renal crônica.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar o fungo de maior prevalência nas infecções fúngicas em pacientes renais;
- Analisar os métodos realizados no diagnóstico laboratorial das infecções fúngicas nos casos descritos;
- Avaliar as terapias utilizadas para o monitoramento e o tratamento da infecção fúngica em pacientes renais;

4 METODOLOGIA

Este estudo se trata de uma revisão narrativa de casos de infecções fúngicas em pacientes renais no Brasil e no mundo. Para a revisão bibliográfica dos casos de infecções fúngicas em pacientes renais, no Brasil e no mundo, foi realizada pesquisa bibliográfica nas bases de dados PubMed e Scielo Brasil, assim como publicações em livros, dissertações e teses. O intervalo da pesquisa compreendeu o período entre 2010 e 2020. Foram utilizadas as seguintes palavras em português: doença renal, crônica, infecções fúngicas, paracoccidiodomicose, histoplasmose, criptococose, candidíase; em inglês: *renal disease, chronic, fungal infections, paracoccidiodomycosis, histoplasmosis, cryptococcosis, candidiasis*; e espanhol: *enfermedad renal, infecciones crónicas por hongos, paracoccidiodomycosis, histoplasmosis, cryptococosis, candidiasis*;

4.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO DE PUBLICAÇÕES

Como critérios de inclusão foram analisados nesta revisão trabalhos que envolveram publicações relacionadas aos casos clínicos de infecções fúngicas em pacientes com doença renal crônica em estágio terminal em terapia de substituição renal, como terapias de diálise peritoneal, hemodiálise e transplante renal, coleta de amostras para diagnóstico e métodos para diagnóstico laboratorial dos fungos envolvidos e os tratamentos envolvidos, assim como foram incluídas apenas publicações em inglês, português e espanhol.

4.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO DE PUBLICAÇÕES

Foram excluídos desta revisão estudos de infecções de outras origens etiológicas que não os fungos e casos de patologia renal em animais não humanos e outros estudos que não atendam aos objetivos específicos propostos, publicações realizadas fora do período de tempo da pesquisa bibliográfica, artigos nos quais os fungos não foram claramente identificados taxonomicamente, ou que não descreveram os esquemas terapêuticos utilizados para os pacientes.

5 REVISÃO DA LITERATURA

A partir da pesquisa realizada, foram incluídos 34 estudos que reportaram casos de infecções fúngicas em pacientes com doença renal crônica em todo o mundo. Os resultados foram agrupados conforme o tipo de terapia renal substitutiva: 14 estudos de terapia dialítica e 20 de transplante renal.

5.1 TERAPIA DIALÍTICA:

Entre a terapia dialítica foram encontradas 14 publicações, dois estudos que reportaram casos que envolviam a hemodiálise e doze estudos a diálise peritoneal. No total da revisão bibliográfica dos casos de pacientes com DRC em terapia dialítica foram relatados 62 casos de infecções fúngicas. Na tabela 3 abaixo se apresentam as principais características dos casos reportados pelos autores.

Tabela 3 - Resumo dos casos de infecções fúngicas em pacientes em terapia dialítica. Continua.

Autor, Ano	Terapia	Sexo/Idade	Comorbidade Fator de risco	Infecção	Apresentação clínica	Agente	Diagnóstico/Identificação	Tratamento	Desfecho
Chang <i>et al.</i> , 2017	HD	F/63	Hepatite C	Endocardite da valva pulmonar	Desorientação, sonolência esplenomegalia	<i>Candida guilliermondii</i>	Hemocultura*	AmB IV Caspofungina	Óbito
Huang <i>et al.</i> , 2016	HD	F/60	DM2, HA, DC, Úlcera gástrica	Infecção do enxerto arteriovenoso	Febre intermitente Eritema	<i>Candida glabrata</i>	Hemocultura* Cultura em AS Exame direto	Micafungina Anidulafungina Remoção do cateter	Resolvido
Ragupathi & Reyna, 2015	DP	M/57	Hepatite C, DM2, HA	Peritonite	Dor abdominal náuseas, vômito	<i>Cryptococcus albidus</i>	Hemocultura*	AmB IV Remoção do cateter	Resolvido
Ounsinman <i>et al.</i> , 2020	DP	F/85	Peritonite anterior	Peritonite	Dor abdominal e Febre alta	<i>Histoplasma capsulatum</i>	Cultura do LP Histoquímica	AmB D IV Remoção do cateter	Resolvido
Franconiere <i>et al.</i> , 2018	DP	M/70	Nefroangiosclerose	Peritonite	Dor abdominal	<i>Rhodotorula mucilaginosa</i>	Hemocultura* Exame direto Cultura em ASM MALDI-TOF	AmB L IV	Resolvido
Jeong <i>et al.</i> , 2011	DP	F/23	Glomeruloesclerose	Peritonite	Dor abdominal	<i>Scedosporium prolificans</i>	Cultura do LP PCR	AmB Voriconazol	Óbito
Alsuhaibani <i>et al.</i> , 2020	DP	F/ 0-36m	HA DC	Peritonite (11 casos)	Febre, dor abdominal, diarreia e vômito	<i>Candida spp.</i> (9) <i>Rhodotorula spp.</i> (1) <i>Aspergillus flavus</i> (1)	Hemocultura * Cultura em ASD Histoquímica Tubo germinativo	Fluconazol Caspofungina, AmB Voriconazol Remoção do cateter	Óbito (1) Resolvido (10)

Tabela 3 - Resumo dos casos de infecções fúngicas em pacientes em terapia dialítica. Continua.

Autor, Ano	Terapia	Sexo/Idade	Comorbidade Fator de risco	Infecção	Apresentação clínica	Agente	Diagnóstico/ Identificação	Tratamento	Desfecho
Unal <i>et al.</i> , 2010	DP	F (12) /46 M	HA (4) DM (4) Glomerulonefrite(1) ND (12)	Peritonite (21 casos)	ND	<i>Candida</i> (16), <i>Aspergillus</i> spp. (1), <i>Saccharomyces</i> spp. (1) <i>Acremonium</i> spp. (1) <i>Fusarium</i> spp. (1), <i>Rhodotorula mucilaginosa</i> (1)	Cultura do LP	AmB Fluconazol Remoção cateter	Óbitos (2) Resolvidos (19)
Hu <i>et al.</i> , 2018	DP	F(7) /62 (M)	DC (81,82%) HA (36,36%)	Peritonite (11 casos)	Febre Hipotensão	<i>Candida</i> sp.	Cultura de LP Exame direto Provas bioquímicas	Fluconazol Caspofungina Remoção cateter (3)	Óbito (4) Resolvidos (6)
Chamroen sakchai <i>et al.</i> , 2019	DP	M/64	DM Cirrose	Peritonite	Assintomático	<i>Aureobasidium pullulans</i>	Cultura do LP Biologia molecular Provas bioquímicas	AmB-L	Resolvido
Verdugo <i>et al.</i> , 2016	DP	F/83	Nefropatia diabética DC	Peritonite	Dor distensão abdominal	<i>Rhodotorula mucilaginosa</i>	Cultura do LP Hemocultura* Provas bioquímicas MALDI-TOF	Posaconazol Remoção cateter	Resolvido
Bose <i>et al.</i> , 2011	DP	M/85	Nefropatia diabética	Peritonite	Dor abdominal	<i>Scedosporium apiospermum</i>	Cultura do LP	Voriconazol Remoção cateter	Resolvido

Tabela 3 - Resumo dos casos de infecções fúngicas em pacientes em terapia dialítica. Conclusão.

Autor, Ano	Terapia	Sexo/ Idade	Comorbidade Fator de risco	Infecção	Apresentação clínica	Agente	Diagnóstico/ Identificação	Tratamento	Desfecho
Yogo <i>et al.</i> , 2014	DP	M/60	DM DC	Peritonite	Dor abdominal	<i>Sepedonium</i> sp.	Cultura do LP Histoquímica TC	AmB-L	Resolvido
Levallois <i>et al.</i> , 2011	DP	M (7) F (2)/62(M)	DM	Peritonite (9 casos)	ND	<i>Candida</i> sp.	Cultura do LP Histoquímica	Fluconazol (6) AmB-L(2) Caspofungina(1) Remoção cateter (9)	Resolvidos

Fonte: Elaborada pelo autor.

Legenda: *: método automatizado - AmB:anfotericina B - AmB-D: anfotericina B desoxicolato - AmB-L: anfotericina B lipossomal – AS: ágar Sabouraud – ASD – ágar Sabouraud dextrose - DC: doença cardíaca - DM: diabetes mellitus - DP: diálise peritoneal - F: feminino - HA: hipertensão arterial - HM: hemodiálise - LP: líquido peritoneal - M: masculino - ND: não determinado - TRS: Terapia de substituição renal.

Artigo 1

Chang e colaboradores, em 2017, relataram na China, um caso de uma mulher de 63 anos com doença renal em estágio terminal, além de outras comorbidades como depressão e cirrose hepática relacionada à hepatite B. Na admissão, a paciente apresentava desorientação por cinco dias e, durante o exame físico, consciência sonolenta e esplenomegalia. Realizava, desde dezembro de 2014, HD de manutenção por meio de um cateter tunelizado inserido na veia subclávia direita, por causa de doença renal aguda devido a pneumonia. À *priore*, foi administrada vancomicina empírica e cefuroxima. A hemocultura inicial e cultura do cateter revelaram *Candida guilliermondii*, com persistência da fungemia. Foi administrada caspofungina sem sucesso, sendo substituída por fluconazol intravenoso 200 mg/dia. Ecocardiogramas transtorácicos repetidos mostraram uma massa móvel de 1,2 cm na válvula pulmonar estendendo-se do trato de entrada do ventrículo direito através da válvula pulmonar, característico de endocardite valvar pulmonar. Foi sugerida intervenção cirúrgica, mas foi recusada por causa das múltiplas comorbidades. AmB 40 mg/dia foi administrada, porém foi interrompida por causa de reações alérgicas (erupção cutânea e febre). Após oito semanas de caspofungina, a septicemia de *C. guilliermondii* ainda estava presente e a vegetação na válvula pulmonar aumentou de tamanho. A TC de tórax e abdome revelou infarto esplênico e pneumonia pulmonar superior direita com embolia séptica. A paciente ficou internada desde junho e morreu de encefalopatia hepática em setembro de 2015 (CHANG *et al.*, 2017).

Artigo 2

Huang e colaboradores, em 2013, relataram um caso de 2011 de uma mulher taiwanesa de 60 anos em HD regular que desenvolveu infecção por *Candida glabrata* no enxerto arteriovenoso. Apresentava febre sem uma fonte de infecção óbvia e tinha histórico de doença renal em estágio terminal (ESRD), diabetes mellitus tipo 2, hipertensão, insuficiência cardíaca congestiva e úlcera gástrica. Possuía enxerto de PTFE (politetrafluoroetileno expandido) em substituição da fístula arteriovenosa nativa em oclusão. Apresentou infecção do enxerto causada por *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) e novo enxerto foi criado. Cinco meses depois, deu entrada em hospital com febre intermitente, acompanhada de calafrios por dez dias, principalmente após HD. Foram coletados três conjuntos de hemoculturas no dia da internação e vancomicina IV foi administrada por suspeita de infecção do enxerto arteriovenoso (AV), devido à história prévia

de infecção do enxerto por MRSA. As três hemoculturas produziram *C. glabrata*. Foi tratada por um mês com micafungina intravenosa 100 mg/dia para candidemia por *C. glabrata* e ela tornou-se afebril cinco dias após o início da micafungina e teve alta. Após cinco semanas teve uma recidiva de candidemia por *C. glabrata* apresentando sensibilidade e edema com alterações eritematosas no local do enxerto. Foi internada novamente e recebeu micafungina 100 mg/dia, sendo o enxerto AV considerado como único foco de infecção. Foi submetida à cirurgia para retirada do enxerto AV e anidulafungina 100 mg/dia foi iniciada três dias antes da remoção do enxerto AV e continuada por um mês, com sucesso. Outros cinco casos, de anos anteriores, também foram revisados pelos autores, onde todos usaram enxerto de PTFE quando ocorreu infecção por *Candida* e, aqueles nos quais foi realizada remoção cirúrgica do enxerto se curaram, porém dois outros casos foram a óbito, um deles sem relação com infecção por *Candida* spp (HUANG *et al.*, 2013).

Artigo 3

Ragupathi & Reyna, em 2015, relataram um caso de um homem de 57 anos, com história prévia de hepatite C, hipertensão, diabetes tipo 2 e em estágio final de doença renal fazendo DP há mais de quatro anos, que se apresentou em hospital externo com dor abdominal e inicialmente foi prescrito fluconazol oral sem remoção do cateter de DP e sem resultado da cultura. Uma semana depois deu entrada em hospital em Nova York sentindo há quatro dias dor severa generalizada no abdômen, náuseas, vômito e intolerância à ingestão oral. Apresentava-se afebril e hemodinamicamente estável com abdômen extremamente sensível à palpação. O local do cateter de DP não apresentava eritema ou exsudato, porém o líquido peritoneal se apresentou turvo e análise revelou presença de raras leveduras e contagem de 350 leucócitos/mm³, incluindo 66 polimorfonucleares/mm³, consistente com diagnóstico de peritonite. Foi considerada provável infecção por *Candida albicans* e foi administrado fluconazol 200 mg/dia, porém, como no segundo dia apresentava persistência dos sintomas, o tratamento foi alterado para caspofungina intravenosa 70 mg/dia reduzindo posteriormente a dose para 50 mg/dia. O cateter de DP foi removido no quinto dia de internação e implantaram cateter para HD. Ao sétimo dia, a cultura do efluente revelou *Cryptococcus albidus* pelo sistema Vitek 2 e no hospital externo a cultura no efluente também confirmou *C. albidus*. Iniciou tratamento com AmB-L IV, 400 mg/dia, posteriormente completando sete dias. A tomografia computadorizada revelou ascite perisplênica e peri-

hepática com hemoculturas negativas durante sua internação. A peritonite foi resolvida e no décimo segundo dia o paciente recebeu alta em tratamento com metronidazol oral e realiza HD três vezes por semana (RAGUPATHI & REYNA, 2015).

Artigo 4

Ounsinman e colaboradores, em 2020, relataram um caso de uma mulher de 85 anos em estágio terminal de doença renal em DP por três anos e com histórico de três episódios de peritonite anterior, que se apresentou em hospital na Tailândia, com dor abdominal duas semanas antes e febre alta por três dias. No primeiro episódio apresentou um líquido turvo da DP e contagem de leucócitos em 268 células/mm/L, porém sem febre ou queixa abdominal e foi tratada com sucesso com cefazolina e ceftazidima intraperitoneal, por 14 dias. No segundo episódio foi submetida a revisão cirúrgica do cateter para adequação do posicionamento e, logo após apresentou febre e sintomas inespecíficos. A análise do fluido da DP revelou alta contagem de leucócitos, repetindo-se novamente o tratamento com cefazolina e ceftazidima intraperitoneal por 14 dias. Num terceiro episódio, apresentou febre alta, náuseas e vômitos, mas sem qualquer achado físico notável. As hemoculturas e análise do fluido de DP revelaram a presença de estreptococos alfa-hemolíticos. Foi tratada com sucesso com ceftriaxona IV por 14 dias. Nenhuma cultura para fungos havia sido realizada no líquido de DP nos três episódios recorrentes em cinco meses. Porém, em um episódio mais recente, analisando-se o fluido peritoneal foram observados muitos leucócitos e raras leveduras ovaladas e gemulantes, de tamanho pequeno. A partir da cultura deste fluido, cresceu uma colônia filamentosa branca, após sete dias de incubação, com a presença de numerosos macroconídios tuberculados grandes de parede rugosa e pequenos microconídios de parede lisa, característicos de *Histoplasma capsulatum*. O cateter de DP foi então removido, e também cresceu *H. capsulatum* após 20 dias de incubação. A paciente foi transferida para HD e foi tratada com sucesso com AmB-D IV por duas semanas, seguido de itraconazol oral por seis meses, com bons resultados. A paciente permanece em HD e continua clinicamente estável (OUNSINMAN *et al.*, 2020).

Artigo 5

Franconiere e colaboradores, em 2018, relataram na França um caso de infecção por *Rhodotorula mucilaginosa* em um homem de 70 anos com doença renal em estágio final

secundária a nefroangioesclerose em terapia de DP domiciliar. O paciente apresentava dor abdominal e líquido de DP com aspecto turvo. Ele teve diagnóstico de peritonite e foi tratado com injeções intraperitoneais de cefazolina e ceftazidima. Não houve melhora do quadro clínico num período de dois dias, sendo realizada hemocultura que resultou positiva e exame direto que revelou a presença de uma levedura. O tratamento foi alterado para fluconazol 200 mg/dia intraperitoneal e houve aumento na celularidade de 876/mL para 2.737/mL após três dias de tratamento. A levedura cresceu em ágar Sabouraud com gentamicina e cloranfenicol apresentando colônias mucoides de coloração rosa salmão. O isolado foi identificado como *Rhodotorula mucilaginosa* pelo método MALDI-TOF. O fluconazol foi então substituído para AmB-L IV 3mg/kg/dia. Dois dias depois o líquido se apresentou límpido e estéril, houve substituição do cateter de DP e iniciou programa de diálise peritoneal automatizado, por recusa do paciente para iniciar HD. O paciente se recuperou sem complicações (FRANCONIERE *et al.*, 2018).

Artigo 6

Jeong e colaboradores, em 2011, relataram na Turquia, um caso de uma mulher de 23 anos em tratamento de DP ambulatorial contínuo, que apresentava dor abdominal e líquido peritoneal turvo. Havia sido diagnosticada com glomeruloesclerose aos cinco anos de idade e colocada em DP até os oito anos de idade quando recebeu transplante renal. Porém, devido à falha do enxerto foi colocada em DP tendo vários episódios de peritonite, sendo que no último ocorreu infecção por *E. coli*. Foi tratada com antibacteriano durante uma semana e amostra do líquido peritoneal revelou contagem de leucócitos em 2214/mm³ (86% neutrófilos). Uma cultura do líquido peritoneal revelou um fungo filamentosos. O cateter de DP foi então removido e foi administrada anfotericina B 3 mg/kg/dia intravenosa. O fungo foi identificado como *Scedosporium* spp. e a terapia antifúngica foi alterada para voriconazol e terbinafina. O teste de sensibilidade antifúngico revelou que o *Scedosporium* era suscetível apenas ao voriconazol. A paciente veio à óbito cinquenta dias após início dos sintomas devido a sepse não controlada. A espécie foi identificada como *S. prolificans* com base em sequenciamento genético de DNA ribossomal fúngico. Segundo os autores nenhum outro estudo havia relatado esta espécie em quadros clínicos de peritonite (JEONG *et al.*, 2011).

Artigo 7

Alsuhaibani e colaboradores, em 2020, relataram 194 episódios de peritonite em crianças relacionada com DP na Arábia Saudita, entre os anos de 2007 e 2017, dentre os quais 11 casos de PF. Sete pacientes eram do sexo feminino de idade compreendendo 0–12 meses (dois episódios), 13–36 meses (seis episódios) e mais de 36 meses (três episódios). Dentre as comorbidades mais frequentes foram hipertensão (seis episódios), cardiopatia congênita (seis episódios) e doenças hepáticas e neurológicas (três episódios). A apresentação clínica consistiu em febre, dor abdominal, líquido dialítico turvo, diarreia e vômitos. Em todos os pacientes, a contagem de leucócitos no líquido de DP foi maior que 100/ μ L e a porcentagem de neutrófilos maior que 50%. Todos receberam profilaxia antifúngica, e dois deles usavam um tubo de gastrostomia. Foram identificados microrganismos e incluíram *Candida albicans* (dois episódios), *C. famata* (dois episódios), *C. parapsilosis* (dois episódios), *C. dubliniensis* (um episódio), *C. lusitaniae* (um episódio), *C. tropicalis* (um episódio), *Rhodotorula* spp. (um episódio) e *Aspergillus flavus* (um episódio). Oito episódios foram de reincidência e três como primeiro episódio. Quase todos os pacientes receberam terapia antifúngica durante duas a três semanas, exceto um que foi submetido a quatro semanas de terapia, sendo cinco pacientes tratados com fluconazol, três com caspofungina e dois com AmB enquanto que o paciente com infecção por *A. flavus* recebeu voriconazol. Em todos foi feita a remoção do cateter de DP e encaminhados para HD. Para três pacientes a HD foi temporária e retomaram a DP e um dos pacientes foi a óbito. No presente estudo foi feita uma comparação entre características demográficas, diagnóstico primário, comorbidades, resultados laboratoriais e desfechos clínicos entre pacientes com PF e peritonite bacteriana (PB) e dados com maiores relevâncias foram: idade inferior a cinco anos prevaleceu entre episódios de PF (90,9%) e PB a idade foi superior (68,2%); dentre as comorbidades tanto na PF e PB prevaleceram hipertensão e doenças cardíacas; da duração da terapia de DP até um ano para acometidos por PF (81,8%) e acima de dois anos para acometidos por PB (59,1%); Em 90,9% dos episódios de PF e em 20,5% dos episódios de PB, os pacientes tiveram o cateter removido (ALSUHAIBANI *et al.*, 2020).

Artigo 8

Unal e colaboradores, em 2010, na Turquia relataram 21 casos de PF em pacientes com doença renal crônica em estágio terminal em DP ocorridos entre os anos 1995 e 2009,

sendo 12 pacientes do sexo feminino. O tempo em terapia de DP foi de 48 meses em média, e 14 pacientes faziam DP ambulatorial e o restante era automatizada. Dentre as causas da DRC estavam hipertensão em quatro pacientes, diabetes mellitus em quatro pacientes, glomerulonefrite crônica em um paciente, enquanto que em 12 pacientes a causa não foi definida. Das espécies de fungos identificadas no fluido de DP a maioria foi *Candida* spp. (n= 16), *Aspergillus* spp. (n= 1), *Saccharomyces* spp. (n=1), *Acremonium* spp. (n=1), *Fusarium* spp. (n= 1), *Rhodotorula mucilaginosa* (n=1). Foi removido o cateter em todos os pacientes sendo de um dia a duração média até a remoção do cateter. Antes de 2005 esse tempo era de quatro dias. A terapia com AmB foi continuada após a remoção do cateter em 19 pacientes e fluconazol em dois dos pacientes, com três a quatro semanas de duração. Quatro pacientes tiveram história prévia de PB. Em decorrência de PF, 19 pacientes foram transferidos para HD. Dois pacientes morreram durante o episódio de peritonite causada por *Candida albicans*, tendo um recebido tratamento com AmB e o outro fluconazol (UNAL *et al.*, 2010).

Artigo 9

Hu e colaboradores, em 2018, acompanharam 730 pacientes com idades entre 18 e 91 anos em DP ambulatorial contínua entre os anos de 2012 e 2017 na China. Os autores relataram um total de 436 episódios de peritonite, incluindo 11 (2,5%) episódios de PF e 311 (71,3%) episódios de PB, e um total de 277 pacientes com DP abandonaram a DP. Todos os casos de PF foram causados por espécies de *Candida*, onde *Candida albicans* foi responsável por seis (54,5%) casos, *Candida parapsilosis* em quatro casos (36,4%) e *Candida krusei* foi identificada em um caso (9,1%). As amostras de fluido que apresentaram leveduras em lâmina foram inoculadas em ágar Sabouraud dextrose com cloranfenicol e incubadas à 35 °C por 48h aerobicamente. As espécies foram identificadas pelo sistema compacto VITEK 2[®]. Mais da metade dos pacientes com PF eram mulheres, a idade média foi 62 anos e prevaleceram comorbidades como doença cardiovascular (81,82%) e diabetes (36,36 %) nos pacientes com PF. Na admissão, todos os pacientes apresentavam líquido turvo com alta contagem de leucócitos, sendo 80% PMN. Febre e hipotensão estavam presentes em 45,5% e 27,3% dos pacientes, respectivamente. O tratamento inicial com fluconazol IP foi observado em oito pacientes, dois pacientes receberam fluconazol IV e um paciente com administração oral de fluconazol inicialmente. A administração IV de caspofungina foi usada em dois pacientes e outros nove pacientes foram administrados com fluconazol IV. Oito pacientes tiveram regime

oral adicionado ao tratamento antifúngico. Exceto por três pacientes, o cateter de DP foi removido cirurgicamente. A permanência hospitalar média para todos os casos de PF foi de 22 dias. Seis pacientes sobreviveram após o episódio de PF, mas mudaram para terapia permanente de HD. Apenas um paciente sobreviveu a PF e ainda continuou em DP com uma recuperação sem intercorrências. Quatro pacientes morreram dentro de três meses após o diagnóstico de PF (HU *et al.*, 2018).

Artigo 10

Chamroensakchai e colaboradores, em 2019, relataram um caso de um homem tailandês com doença renal em estágio terminal e cirrose que fazia DP ambulatorial contínua desde 2016 e apresentou em 2017 o líquido da diálise turvo. O diagnóstico de peritonite foi confirmado a partir da contagem de leucócitos com 418 células/ μ L com predomínio neutrofílico (82%). O paciente apresentava uma crosta enegrecida por uma semana em seu curativo do local de fixação do cateter de DP, porém não reportou a enfermagem. O paciente foi tratado com cefazolina e ceftazidima 1 g/dia resolvendo parcialmente o líquido turvo, porém a contagem de leucócitos continuava acima de 100 células/ μ L e cultura feita a partir do líquido de DP não resultou em crescimento de nenhum microrganismo. No quinto dia uma nova análise do dialisado se apresentou ainda negativa e o antibiótico foi trocado para meropenem 1 g/dia. No décimo primeiro dia uma secreção purulenta enegrecida extravasou do local de fixação do cateter e análise com hidróxido de potássio (KOH) revelou levedura demácia, surgindo suspeita de peritonite fúngica. Foi administrada AmB-L IV, 5 mg / kg / dia durante 14 dias e o cateter de DP foi removido passando a terapia de diálise para HD. Foram feitas semeaduras do líquido e do swab em ágar sangue, ágar chocolate e ágar Sabouraud dextrose e, após sete dias, observaram-se colônias pretas em ágar sangue e dextrose. Foi feita a identificação do fungo como *Aureobasidium* spp. usando o kit API20c AUX (bioMerieux, Marcy l'Etoile, França) com base em reações bioquímicas. A espécie do patógeno isolado foi revelada como *A. pullulans* através de PCR fúngica padrão e sequenciamento de DNA. Análise para descobrir a etiologia da infecção revelou que a casa do paciente havia sido inundada haviam dois meses e eram notáveis várias superfícies com manchas negras na casa, e isolamento revelou várias espécies de fungos, mas não *A. pullulans*. A esposa do paciente, sua cuidadora e também cabeleireira, apresentava onicomiose com uma sujeira preta sob as unhas e relatou que lavava as mãos inadequadamente. Cultura da sujeira das unhas revelou

Aureobasidium spp. e considerada fonte de contaminação do paciente, devido a higienização inadequada das mãos da cuidadora. Para a onicomicose, itraconazol oral 200 mg/dia foi prescrito por 12 semanas e enfatizado a técnica asséptica, os cuidados com as unhas e a higienização das mãos. O paciente e a cuidadora responderam adequadamente ao tratamento e se recuperaram completamente das infecções (Chamroensakchai *et al.*, 2019).

Artigo 11

Verdugo e colaboradores, em 2016, relataram no Chile, um caso de uma mulher de 83 anos com doença renal crônica em estágio terminal com nefropatia diabética secundária ao diabetes tipo 2 e com doença coronariana portadora de marcapasso, que havia feito HD durante quatro anos sendo substituída para DP devido a episódios de trombose em três fístulas AV e disfunção do cateter. Desde que iniciou a DP apresentou dois episódios de peritonite, sendo o último tratado com vancomicina e ceftazidima IP. Ao completar quatro anos em terapia de DP consultou por quadro clínico de uma semana com dor abdominal difusa e progressiva com intensidade moderada, distensão abdominal e afebril. Ao exame físico apresentava rigidez abdominal e irritação peritoneal. A análise laboratorial revelou elevação dos parâmetros inflamatórios como PCR e VHS. TC revelou processos inflamatórios peritoneal adjacente ao cateter. O líquido peritoneal se apresentava turvo e com alta contagem de leucócitos (235 células/mm³), com predomínio de neutrófilos (65%). Foram realizadas culturas do líquido em placa com ágar chocolate e hemocultura automatizada. Foi iniciado tratamento empírico com ciprofloxacino intravenosa, uma dose única de vancomicina e vancomicina e ceftazidima intraperitoneal. A paciente evoluiu com diminuição da dor abdominal e afebril, porém um líquido com sangue saía do cateter de forma intermitente. Os parâmetros inflamatórios continuavam alterados por mais dois dias e o líquido de DP seguia turvo com contagem de leucócitos em 200 células/mm³ e 65% de neutrófilos. A cultura em ágar chocolate em 72h revelou crescimento de uma levedura com aspecto liso e coloração rosada. A mesma levedura cresceu em ágar Sabouraud e ChromID *Candida* agar (bioMérieux). O mesmo agente se desenvolveu na hemocultura. A levedura foi identificada através do cartão teste YST Vitek 2 compact como *Rhodotorula mucilaginosa*. A espécie foi também identificada pelo método MALDI-TOF. No quinto dia foi suspenso a terapia com ciprofloxacino e retirado cateter. Uma biópsia mostrou processo inflamatório do peritônio, porém com teste GMS negativo para fungos. Foi prescrito posaconazol 400 mg duas vezes ao

dia oral por 14 dias, sendo favorável e diminuindo os parâmetros inflamatórios. O paciente foi remanejado para HD e recebeu alta com a terapia medicamentosa e durante um ano em acompanhamento não apresentou sintomas e parâmetros inflamatórios se mantiveram normais (VERDUGO *et al.*, 2016).

Artigo 12

Bose e colaboradores, na China, em 2011, relataram um caso de um homem de 85 anos com doença renal em estágio terminal secundária à nefropatia diabética, que havia tido três episódios anteriores de peritonite bacteriana causada por *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA), tratado com sucesso com vancomicina e nistatina oral. O paciente estava em DP automatizada há dois anos e meio e apresentou-se com dor abdominal e afebril, porém o líquido peritoneal estava turvo e na análise revelou contagem de leucócitos em $1170 \times 10^6/\text{mm}^3$ com PMN em 92%. Foi iniciado tratamento com vancomicina, gentamicina e nistatina oral. Três dias depois, a cultura revelou um fungo. Anfotericina B 50 mg/dia intravenosa foi administrada e cateter de DP foi retirado e iniciou HD. Colônias brancas-acinzentadas com reverso cinza-preto cresceram rapidamente apresentando bom crescimento em ASD contendo cicloheximida e ágar batata dextrose. O fungo foi identificado como *Scedosporium apiospermum* e revelou sensibilidade ao voriconazol. O paciente iniciou tratamento com voriconazol no sexto dia, durante seis semanas se recuperando bem (BOSE *et al.*, 2011).

Artigo 13

Yogo e colaboradores, em 2014, relataram, nos Estados Unidos da América, um caso de um homem de 60 anos em DP, com doença renal em estágio terminal, diabetes não controlado e insuficiência cardíaca congestiva. O paciente deu entrada em hospital com dor abdominal e líquido da DP turvo. A análise do líquido revelou uma contagem de 4000 leucócitos/mL, sendo 80% neutrófilos e o exame microscópico após coloração por Gram foi negativo. TC do abdome e pelve revelou um cisto de fluido de $6,6 \times 6,8$ cm perto da ponta do cateter da DP. Ao quinto dia, o cateter foi removido e, ao sétimo dia, um fungo se desenvolveu na ponta do cateter e na cultura do líquido em ASD, gerando suspeita de *Scedosporium* sp. O paciente iniciou terapia com voriconazol oral e no décimo primeiro dia evoluiu com delírios e alucinações visuais, o que levou a mudança da terapia para AmB-L

5mg/kg/dia IV. Na placa a cultura se apresentava branca lanosa com reverso castanho claro. A microscopia revelou hifas septadas com conídios esféricos espessos característicos de *Sepedonium*. Um exame por sonda de DNA para *Histoplasma capsulatum* foi negativo e um laboratório de referência confirmou a cultura como sendo *Sepedonium* sp. No décimo terceiro dia foi feita drenagem do líquido que revelou ainda culturas de *Sepedonium*. O cateter de drenagem foi removido após uma semana e três dias após a remoção o paciente voltou apresentar dor abdominal e TC revelou novo acúmulo de fluído. Novamente a drenagem e cultura repetida revelou *Sepedonium* apesar de duas semanas em terapia com AmB-L. As comorbidades impossibilitaram o desbridamento cirúrgico e a cada tentativa para remoção do cateter de drenagem havia novo acúmulo de líquido. Somente após cinco semanas em terapia com AmB-L as culturas se apresentaram estéreis sendo que, foram necessárias quinze semanas para a resolução clínica completa (YOGO *et al.*, 2014).

Artigo 14

Levallois e colaboradores, em 2011, relataram uma revisão sistemática de dez anos feita entre 1996 e 2006 com 289 casos de peritonite em pacientes em terapia de DP no Canadá. Dentre os casos de peritonite, nove foram causados por fungos. Dos nove pacientes, sete eram do sexo masculino e dois eram do sexo feminino, com idade média de 62 anos, em terapia de DP por 53 meses em média. Diabetes foi a comorbidade presente em três pacientes e seis pacientes haviam tratado PB com antibiótico nos últimos três meses e nenhuma profilaxia antifúngica. Um dos episódios foi associado a apendicite. A contagem média dos leucócitos no fluido do dialisado foi de 7^9 x L. Todos os episódios de PF foram causados por *Candida* spp. Entre os outros oito episódios, três foram causados por *C. parapsilosis*, três por *C. tropicalis*, um por *C. krusei* e um por *C. glabrata*. Gram feita a partir do líquido peritoneal revelou leveduras em sete pacientes. Teste de suscetibilidade aos antifúngicos foi realizado e mostrou que quatro dos nove isolados (dois *C. tropicalis*, um *C. albicans* e um *C. parapsilosis*) foram sensíveis a todas as três classes de antifúngicos, ou seja, a AmB (polieno), triazóis e as equinocandinas. Três isolados (*C. tropicalis*, *C. parapsilosis* e *C. glabrata*) foram resistentes à AmB. Destes três isolados, o isolado de *C. tropicalis* também foi resistente ao itraconazol e *C. glabrata* foi resistente a itraconazol e voriconazol e suscetibilidade intermediária ao fluconazol. O isolado de *C. krusei* foi considerado intrinsecamente resistente ao fluconazol. Em geral, em comparação com outras *Candida* spp., os MICs de caspofungina

e micafungina foram maiores com *C. parapsilosis*. Um isolado foi altamente resistente à micafungina. Terapia antifúngica empírica foi realizada em seis episódios com fluconazol, dois episódios com AmB e um episódio com caspofungina. Em três pacientes que apresentaram resistência ao primeiro antifúngico, este foi substituído por outro mais apropriado. Todos os nove pacientes tiveram o cateter de DP removido. A duração média do tratamento antifúngico foi 23,4 dias e todos sobreviveram. Um paciente reiniciou terapia de DP após 12 meses. Outro paciente desenvolveu peritonite esclerosante durante a internação inicial para PF e foi tratado com sucesso com micofenolato e prednisona e foi transferido definitivamente para HD (LEVALLOIS *et al.*, 2011).

5.2 TRANSPLANTE RENAL:

Entre os 20 estudos reportando casos em pacientes transplantados renais no total foram 165 casos relatados, tendo um autor relatado um estudo prospectivo com 133 casos. Na tabela 4 abaixo se apresentam as principais características dos casos reportados pelos autores.

Tabela 4 - Resumo dos casos de infecções fúngicas em pacientes com transplante renal. Continua.

Autor, Ano	Tempo TR	Sexo/Idade	Comorbidade/Fator de risco	Infecção	Apresentação clínica	Agente	Diagnóstico/Identificação	Tratamento	Desfecho
Radisic <i>et al.</i> , 2016	2 d	F/57	Agricultura	Pneumonia	Infiltrados pulmonares Hipoxemia	<i>Paracoccidioides brasiliensis</i>	Histoquímica Sorologia TC	AmB-L Itraconazol	Resolvido
Dębska-Ślizień <i>et al.</i> , 2015	C1: 10 d C2: 22 d	M/44 F/42	C1: Glomerulonefrite crônica HA Anemia C2: Agenesia rim direito e nefropatia rim esquerdo	Arterite	Dor abdominal Distensão abdominal Hemorragia	<i>Candida albicans</i> (2)	Hemocultura* Histoquímica (PAS) Culturas de aspirado e drenagens US	Metilprednisolona	Óbito
Tu <i>et al.</i> , 2013	C1: 2 m C2: 2 m C3: 7 m	M/63 M/32 M/43	ND	Pneumonia	Dispneia febre alta	<i>Pneumocystis jirovecii</i> (3)	TC Histoquímica (GMS)	C1 e C2: TMO-SMZ Metilprednisolona Caspofungina C3: Caspofungina	C1: Óbito C2 e C3: Resolvidos
Hsu <i>et al.</i> , 2015	1 a	M/61	Nefropatia diabética	Alternariose cutânea	Placa verrucosa Nódulos Úlceras em membro inferior	<i>Alternaria</i> spp.	Histopatologia (GRAM GMS PAS) Cultura de lesão	Itraconazol AmB-L Voriconazol	Óbito por sepse bacteriana
Johnston Jr <i>et al.</i> , 2013	2 m	M/47	HA Hiperparatireoidismo secundário Apneia obstrutiva Colecistectomia Apendicectomia	Histoplasmose disseminada	Febre Lesões cutâneas e mucosas em face, cabeça e pescoço	<i>Histoplasma capsulatum</i>	Histopatologia (HE GMS)	Voriconazol AmB	Resolvido

Tabela 4 - Resumo dos casos de infecções fúngicas em pacientes com transplante renal. Continua.

Autor, Ano	Tempo TR	Sexo/ Idade	Comorbidade/ Fator de risco	Infecção	Apresentação clínica	Agente	Diagnóstico/ Identificação	Tratamento	Desfecho
Columbier <i>et al.</i> , 2015	ND	M/ 71	Nefrólise Jardinagem Transfusão sanguínea	Infecção fúngica disseminada por dois agentes	Nódulo indolor e celulite em dedo da mão; Lesão subcutânea em cotovelo; Opacidade pulmonar; Lesão cerebral;	<i>Phaeoacremonium parasiticum e Ciclotrioides paraconiotritium</i>	Exame direto Hemocultura* Cultura de pus Biologia molecular RX TC RM	Voriconazol AmB-L	Óbito por sepse bacteriana e
Nieto Ríos <i>et al.</i> , 2014	8-120 m	M/27 (4) F/59 (5)	Glomerulopatia (3) Doença policística renal (1) Origem rural (3) ND (5)	Histoplasmose formas disseminada e pulmonar	Febre (77,8%), lesões cutâneas(44%) tosse (33,3%), cefaleia(33,%) diarreia(22,%) dor pleural (11,1%) Achados pulmonares	<i>Histoplasma spp.</i> (9)	Histopatologia Hemocultura* Antigenúria	AmB Itraconazol	Resolvido(7) Óbito (2)
Khalil <i>et al.</i> , 2019	4 a	M/65	DM	Histoplasmose laríngea	Dor de garganta Tosse Disfagia Odinofagia	<i>Histoplasma capsulatum</i>	Histopatologia (GMS) Sorologia Antigenúria Laringoscopia	Fluconazol Itraconazol	Óbito
Schuermns <i>et al.</i> , 2017	8 a	F/52	Glomerulonefrite HÁ	Alternariose	Lesão cutânea e nodular em membro superior	<i>Alternaria infectoria</i>	PCR RX Exame direto (HE PAS e GMS) Imunohistoquímica Cultura de lesão Biologia molecular	Excisão cirúrgica Voriconazol Itraconazol	Resolvido

Tabela 4 - Resumo dos casos de infecções fúngicas em pacientes com transplante renal. Continua.

Autor, Ano	Tempo TR	Sexo/ Idade	Comorbidade/ Fator de risco	Infecção	Sintomas/ Clínica	Agente	Diagnóstico/ Identificação	Tratamento	Desfecho
Palmisano et al., 2014	18 m	F/65	Jardinagem	Feohifomicose	Lesão nodular em membro superior e inferior; massa eritematosa em membro superior;	<i>Exophiala xenobiotica</i>	Histoquímica (PAS GMS HE) RM Cultura de lesão Biologia molecular	Excisão cirúrgica Fluconazol Voriconazol AmB-L Posaconazol Voriconazol	Resolvido
Aydin et al., 2015	7 m	F/51	Pneumonia de causa desconhecida	Infecção cerebral	Febre Paralisia cerebral Distúrbio da fala Abscesso cerebral	<i>Phialemonium</i> sp.	RM Cultura do LCR Histoquímica	Voriconazol	Óbito
Oliveira et al., 2016	4 a	M/57 e 59	n1:Nefropatia hipertensiva n2:Nefropatia hipertensiva e diabética	Feohifomicose	Múltiplos nódulos e tumores membros inferiores	<i>Exophiala</i> sp.	Exame direto Cultura de lesão Histopatologia Histoquímica	Voriconazol Itraconazol Excisão cirúrgica	Resolvido
Peng et al., 2017	10 m	M/51	ND	Infecção disseminada	Febre CrS e ureia elevadas Enxerto renal de tamanho aumentado	<i>Talaromyces Marneffe</i>	Histopatologia (HE, GMS, PAS) Imunohistoquímica	AmB Itraconazol	Resolvido
Xiao et al., 2019	1 a	F/47	ND	Mucormicose gástrica	Dor no peito Febre Fezes escuras Úlceras gástricas	<i>Mucormycetes</i>	Endoscopia Histopatologia (PAS GMS) TC	Voriconazol AmB-L Posaconazol	Resolvido
Puing et al., 2020		M/64	Agricultor Nefropatia diabética	Coccidioidomicose e Feohifomicose	Dor de cabeça Febre Suor noturno Perda de peso Massa cervical Lesão cutânea	<i>Coccidioides</i> spp. <i>Nigrograna mackinnonii</i>	RM TC Histopatologia (GMS) Cultura de tumor PCR MALDI-TOF	AmB-L Voriconazol Posaconazol Excisão cirúrgica parcial	Resolvido

Tabela 4 - Resumo dos casos de infecções fúngicas em pacientes com transplante renal. Continua.

Autor, Ano	Tempo TR	Sexo/ Idade	Comorbidade/ Fator de risco	Infecção	Sintomas/ Clínica	Agente	Diagnóstico/ Identificação	Tratamento	Desfecho
Amirali <i>et al.</i> , 2020	C1: 3 a	M/43	C1:Glomerulonefrite, HA,	C1: Esporotricose cutânea	C1: Nódulo em dedo da mão;	<i>Sporothrix schenckii</i> (2)	C1: Histopatologia Cultura de lesão Biologia molecular	C1: Itraconazol	C1: Resolvido
		M/56	Úlcera gástrica construção civil	C2: Esporotricose disseminada	C2: Úlceras de base granulada e purulenta				
Kulkarni <i>et al.</i> , 2017	6 m	M/43	Agricultura DM	Feohifomicose	Lesões nodulares	<i>Pyrenochaeta romeroi</i>	Histopatologia Biologia molecular	Itraconazol Terbinafina Voriconazol	Resolvido
Takanaka <i>et al.</i> ,2018	14 a	F/40	Tireoidite crônica Amiloidose	Feohifomicose	Nódulo subcutâneo	<i>Exophiala jeanselmei</i>	Histopatologia Cultura do pus	Itraconazol Drenagem cirúrgica	Óbito
Imko-Walczuk <i>et al.</i> , 2014	61 m (M)	M 57%/ 48 (M)	ND	Infecções fúngicas superficiais	Eritema, descamação; maceração; hipo/ hiperpigmentação; coceira; queimação;	<i>Candida albicans</i> (92%)(80) <i>C. tropicalis</i> (4%) (3) <i>Candida spp.</i> (4%) (3) <i>Trichophyton mentagrophytes</i> (69%) (20) <i>Trichophyton rubrum</i> (31%) 9	Exame direto Cultura de lesões <i>CHROMagar</i> Bioquímica Perfuração	ND	ND
		F 43%/ 49 (M)		60%: cavidade oral 40,8%; unhas dos pés 31,7%; entre dedos dos pés 20,4%; e unhas 3,8%.					

Tabela 4 - Resumo dos casos de infecções fúngicas em pacientes com transplante renal. Conclusão.

Autor, Ano	Tempo TR	Sexo/ Idade	Comorbidade/ Fator de risco	Infecção	Sintomas/ Clínica	Agente	Diagnóstico/ Identificação	Tratamento	Desfecho
Hart <i>et al.</i> , 2011	ND	M/67	Vasculite Viagens	Infecção fúngica disseminada fungemia e candidíase oral	Dor abdominal Diarreia	<i>Penicillium marneffeii</i> ; <i>Candida parapsilosis</i>	Cultura de fluido renal Histoquímica (PAS GMS)	AmB-L Itraconazol	Resolvido

Fonte: Elaborada pelo autor.

Legenda: *: método automatizado - a: anos - AmB: anfotericina B - AmB-D: anfotericina B desoxicolato - AmB-L: anfotericina B lipossomal - d: dias - C: caso - CrS: creatinina sérica - DM: diabetes mellitus - DNA: sequenciamento genético - F: feminino - GMS: metenamina de prata de Grocott-Gomori - HA: hipertensão arterial - HE: hematoxilina & eosina - m – meses - M – masculino - (M): média - ND: não determinado - PAS: ácido periódico de Schiff - RM: ressonância magnética - RX: radiografia - TC: tomografia computadorizada - TMO-SMZ: sulfametoxazol trimetoprima.

Artigo 1

Radisic e colaboradores, em 2016, relataram um caso de uma mulher argentina de 57 anos, que trabalhou dos 7 aos 10 anos de idade selecionando folhas de tabaco. Ela teve diagnóstico de doença renal em estágio terminal por causa desconhecida e realizou um transplante renal. Não havia recebido terapia de imunossupressão antes do transplante e na triagem pré-transplante tanto receptora como doador não apresentaram sinais de doença infecciosa. Na tomografia computadorizada de tórax a receptora apresentou lesões pulmonares sutis consideradas como sequelas de tuberculose. Foi tratada com isoniazida, para tuberculose latente. Ela fez o transplante em 2013, recebeu terapia de indução com ATG, recebeu MMF e corticosteroides, como terapêutica anti-rejeição e iniciou profilaxia com TMS, ganciclovir e isoniazida. A função inicial do enxerto se revelou excelente a partir dos níveis anteriores de creatinina e ureia reduzidos. No segundo dia pós-transplante a paciente desenvolveu infiltrados pulmonares bilaterais com hipoxemia e agitação necessitando do início de ventilação mecânica assistida. O uso do ATG foi descontinuado. Nenhum sinal de doença infecciosa estava presente. Foi realizada fibrobroncoscopia com lavado broncoalveolar (LBA) e, posteriormente, iniciado tratamento empírico com ganciclovir, TMS, imipenem e vancomicina. O exame do LBA mostrou então presença de múltiplas células de levedura em brotamento, o aspecto patognomônico de “roda piloto” de *Paracoccidioides brasiliensis*. As doses de ganciclovir e TMS foram reduzidas a níveis profiláticos. Vancomicina e imipenem foram continuadas. Foi iniciado tratamento com AmB-L 1 mg/kg, com resolução progressiva dos infiltrados pulmonares. Ao nono dia após o transplante a paciente foi retirada da ventilação mecânica e tacrolimo foi iniciado concomitantemente ao uso de MMF e esteroides. A paciente completou 14 dias de AmB-L (dose cumulativa de 840 mg), vancomicina e imipenem, e o tratamento antifúngico com itraconazol 100 mg duas vezes ao dia foi iniciado. A sorologia para fungos por imunodifusão (ID) foi negativa. Não houve crescimento de fungos em ágar Sabouraud e ágar de infusão cérebro-coração à 37 °C. Em 2014, quatro meses e meio após o transplante, a paciente apresentou rejeição humoral aguda e necessitou pulsos de corticosteroides (três bolus de 1g de metilprednisolona), plasmaferese e imunoglobulina em altas doses. A dose de MMF foi aumentada para 720 mg. A rejeição foi resolvida, porém a função renal permaneceu deficiente (níveis de creatinina 2,5 mg %). Quando completou um ano do tratamento antifúngico, o itraconazol foi suspenso. Em último acompanhamento, em 2016, a paciente apresentou função

renal estável, sorologia para fungos negativa e última TC de tórax mostrou cicatrizes fibróticas mínimas, sem manifestações clínicas (RADISIC *et al.*, 2016).

Artigo 2

Dębska-Ślizień e colaboradores, em 2015, na Polônia, relataram dois casos de pacientes, submetidos a transplantes de mesmo doador de múltiplos órgãos, que desenvolveram arterite por *Candida albicans*. O primeiro caso era um homem de 44 anos, em HD há sete anos devido à doença renal secundária a glomerulonefrite crônica desde os 23 anos de idade. O paciente já havia passado por duas nefrectomias, tireoidectomia, colecistectomia, estava em tratamento para hipertensão e fazia uso de agentes estimulantes de eritropoetina devido à anemia. O protocolo imunossupressor pré-transplante consistiu em metilprednisolona, MMF e tracolimo e profilaxia com ceftriaxona, TMO-SMZ, valganciclovir e nistatina. No pós-transplante foi observado anúria e função tardia do enxerto. No segundo dia apresentou febre, nível elevado de proteína C reativa e foi observado em cultura o crescimento de *Escherichia coli*. No quinto dia, devido à suspeita de rejeição aguda, foi administrada pulsos de metilprednisolona. O paciente evoluiu para melhora clínica e melhora dos parâmetros apresentados dando continuidade a HD devido à anúria. No décimo dia o paciente se queixou de dor abdominal difusa que irradiava para perna direita e o abdômen estava distendido e, em cirurgia devido à hemorragia sofreu parada cardíaca. Deiscência da anastomose arterial foi encontrada durante a cirurgia e o enxerto renal foi removido. O paciente permaneceu em coma e uma isquemia cerebral resultou em sua morte duas semanas depois. Nenhuma infecção havia sido encontrada em culturas antes da cirurgia. Outras culturas de sangue, conteúdo de drenagem e aspirado de tubo endotraqueal revelaram *C. albicans*. Na parede da artéria renal, a coloração PAS revelou crescimento fúngico, formando pseudohifas, típicas de *C. albicans*. O segundo caso era uma mulher de 42 anos de idade sem comorbidades importantes em HD há dez anos devido à doença renal secundária a agenesia do rim direito e nefropatia de causa desconhecida em rim esquerdo. Fez o mesmo protocolo imunossupressor e antibacteriano do primeiro caso. Apresentou ao pós-transplante excelente função do enxerto e rápida diminuição da creatinina. No décimo segundo dia foi diagnosticada infecção do trato urinário por *Enterococcus faecium* e adicionou-se vancomicina ao tratamento. Todas as culturas subjacentes foram negativas e a paciente teve alta ao vigésimo dia após o transplante. Nenhum exame realizado após transplante revelou

qualquer patologia. Dois dias após a alta ela foi readmitida devido a dor em região do enxerto e US revelou pseudoaneurisma próximo da anastomose do enxerto. Durante a cirurgia o aneurisma se rompeu e foi extirpado e realizou-se nova anastomose. Foi prescrito fluconazol, ainda que não houvesse suspeita de infecção por *C. albicans*. Dez dias após, o paciente apresentou dor abdominal difusa e distensão abdominal. Em procedimento cirúrgico foi encontrado deiscência da anastomose arterial e o enxerto foi removido. Crescimento de *C. albicans* foi observado em artéria do rim e tecido circundante. Foram necessários mais três procedimentos cirúrgicos devido a hemorragias e aneurismas no local da anastomose que foram seguidos de choque séptico por *Pseudomonas aeruginosa*. Quinze dias após a terceira cirurgia e, 80 dias após o transplante a paciente faleceu. Testes microbiológicos com conservantes feitos a partir de fluido renal do doador de órgãos revelou *E. coli*, porém nenhum meio seletivo para crescimento de leveduras foi utilizado, sendo que presença de um pequeno número de espécies de *Candida* na solução conservante pode permanecer não detectada (DEBSKA-ŚLIZIENÍ *et al.*, 2015).

Artigo 3

Tu e colaboradores, em 2013, na China, relataram três casos de pneumonia grave causada por *Pneumocystis jirovecii* em pacientes submetidos a transplante renal sem terapia de profilaxia prévia com TMO-SMZ pós-transplante. O primeiro caso era um homem de 63 anos submetido a transplante renal há dois meses e relatando sentir por sete dias dificuldade respiratória progressiva, febre e calafrios. TC pulmonar revelou achados característicos de enfisema. Tratamento com mofloxacino e TMO-SMZ 240/1200 mg, três vezes ao dia, não melhoraram os sintomas e o paciente foi submetido a terapia de ventilação de pressão positiva (NPPV). Após três dias a saturação de oxigênio diminuiu e radiografia de tórax revelou pneumotórax esquerdo. O paciente desenvolveu hipoxemia grave, crise hemodinâmica e extenso enfisema subcutâneo da cabeça ao tronco. Amostra de LBA analisada por coloração de GMS revelou cistos de *Pneumocystis jirovecii*. O paciente desenvolveu hiperbilirrubinemia persistente e dano hepático e a dose de TMO-SMZ foi reduzida a 80/400 mg/dia. Caspofungina 70 mg intravenosa foi administrada no dia seguinte e posteriormente a dose diminuiu para 50 mg e metilprednisolona 40 mg intravenosa foi administrada. Houve gradual melhora da função hepática e após 14 dias de tratamento a caspofungina foi interrompida. O paciente foi então retirado da ventilação mecânica por seis horas,

diariamente. No trigésimo quinto dia de admissão o paciente desenvolveu hipoxemia grave e radiografia de tórax revelou um pneumotórax esquerdo recorrente. O paciente faleceu de hipoxemia não tratada e choque refratário após cinco horas. No segundo caso, um homem de 35 anos submetido a transplante renal há dois meses internou em hospital por febre alta e dispneia. TC de pulmão revelou infiltrados em lobos inferiores. Moxifloxacino e TMO-SMZ 240/1200 mg três vezes ao dia foram administrados empiricamente, assim como metilprednisolona 40 mg, duas vezes ao dia. No sexto dia TC de tórax revelou resolução parcial dos infiltrados. Ao décimo dia o paciente apresentou dispneia e febra alta e foi submetido à terapia NPPV. O exame de LBA revelou abundante aglomerados de cistos e formas tróficas de *P. jirovecii*. A contagem de leucócitos foi de $1,2 \text{ células} \times 10^9/\text{L}$, com valores de neutrófilos de $0,95 \text{ células} \times 10^9/\text{L}$. Iniciou tratamento com caspofungina 70 mg e posteriormente 50 mg/dia e a dose de TMO-SMZ foi reduzida para 80/400 mg/dia. O paciente apresentou melhora e, após três dias deixou a NPPV. Caspofungina foi administrada no total de 14 dias. TC de tórax revelou aparência pulmonar parcialmente normal e paciente recebeu alta em boas condições. No terceiro caso um homem de 43 anos submetido a transplante renal há sete meses apresentava há sete dias febre alta e sintomas periódicos por meses. TC de tórax revelou infiltrados irregulares em regiões pulmonares inferiores e terapia NPPV foi iniciada. Amostra de LBA foi analisada por GMS revelando cistos de *P. jirovecii*. Foi iniciada a combinação caspofungina e TMO-SMZ em baixa dosagem (caspofungina 70 mg em um dia com doses subsequentes de 50 mg e TMO-SMZ 80/400 mg 8/8hs diariamente). Em dois dias apresentou melhora no nível de oxigenação e deixou a terapia NPPV. TC revelou melhora considerável dos achados pulmonares e, após 14 dias da terapia combinada, a caspofungina foi descontinuada, TMO-SMZ continuou como medida profilática e o paciente recebeu alta hospitalar (TU *et al.*, 2013).

Artigo 4

Hsu e colaboradores, em 2015, em Taiwan, relataram um caso de um homem de 61 anos de idade submetido a transplante renal devido à doença renal em estágio terminal, secundária à nefropatia diabética e que desenvolveu feohifomicose cutânea por *Alternaria* spp. O paciente apresentou rejeição aguda após três meses do transplante e fazia regime imunossupressor com tacrolimo, MMF, e metilprednisolona. Após o episódio de rejeição o nível de CrS ficou relativamente estável, em torno de 1,0-1,5 mg/dL e um ano pós-transplante

desenvolveu placa verrucosa em região lateral do tornozelo esquerdo. Foi realizada excisão cirúrgica e, dois meses após, vários nódulos e úlceras se formaram na extremidade inferior esquerda. Não havia febre, tosse, nem sinais de doença sistêmica. Placa eritematosa vermelho-escura bem definida, de 9 cm de diâmetro, com pápulas pretas do tamanho de grãos de arroz e crostas, estava presente na face lateral do tornozelo esquerdo ao exame. Também foram encontrados múltiplos nódulos eritematosos a violáceos e úlceras no membro inferior esquerdo. Biópsia incisional revelou infiltrados neutrofilicos e nenhuma bactéria foi identificada por coloração de Gram. GMS e PAS revelaram elementos fúngicos em infiltrado da derme reticular. O paciente recebeu diagnóstico de dermatite supurativa com infecção fúngica profunda. O cultivo da amostra da biópsia demonstrou *Alternaria* spp. A radiografia de tórax afastou possibilidade de infecção sistêmica e o diagnóstico final foi alternariose cutânea. Devido ao tamanho e número de lesões não foi realizada excisão das lesões e foi prescrito itraconazol 400 mg/dia oral. Cinco semanas após o tratamento as lesões se apresentaram mais profundas e doloridas e o paciente iniciou tratamento com voriconazol 400 mg/dia oral e AmB 1 mg/mL, total 10 mg/dia uso tópico por 11 dias. Acompanhamento de nível sérico de tacrolimo era realizado periodicamente e antes do uso de voriconazol era de 10 ng/mL, sendo elevado a 29 ng/mL no quarto dia de uso de voriconazol. A dose de tacrolimo foi ajustada para manter nível terapêutico e função renal permaneceu estável. Dois meses após terapia com voriconazol as lesões apresentavam-se quase resolvidas e com cicatrização residual. Porém, no terceiro mês do tratamento o paciente foi internado com pneumonia e nível sérico de tacrolimo de 36 ng/mL e veio a falecer devido à sepse bacteriana com falência múltipla de órgãos embora, no momento do óbito, o paciente apresentasse cicatrizes residuais sem lesões ativas na perna esquerda (HSU et al., 2015).

Artigo 5

Johnston Jr e colaboradores, em 2013, nos Estados Unidos, relataram um caso de um homem de 47 anos submetido a transplante renal haviam dois meses devido à doença renal em estágio terminal, secundária à hipertensão. O paciente possuía histórico de hiperparatireoidismo secundário, apneia obstrutiva, colecistectomia e apendicectomia e negava viagem para fora do país, exposição a cavernas ou canteiros de obras. Na admissão, relatou febres recorrentes por 20 dias e lesões cutâneas eram observadas no lado esquerdo do lábio superior e asa nasal direita. Porém, lesões que irromperam durante a noite, com sensação

de queimação foram localizadas na cabeça e pescoço. A terapia imunossupressora era 10 mg de prednisona, tacrolimo 7 mg/dia e de MMF 500 mg/dia. Biópsia de pele com HE revelou reação granulomatosa envolvendo derme superficial e profunda com numerosos macrófagos aglomerados e um halo claro ou pseudocápsula, era visível em torno da levedura de brotamento nos macrófagos em maior ampliação, sugestivo de *Histoplasma capsulatum*. Biópsia pulmonar e de medula óssea revelaram resultado semelhante a organismo parasitado e GMS mostrou leveduras de brotamento no pulmão, medula óssea e pele. O paciente foi inicialmente tratado com voriconazol e, após seis dias, iniciou tratamento com AmB em combinação com o voriconazol. Em duas semanas as lesões diminuíram e, na alta, o paciente continuou o tratamento com os dois medicamentos. Após doze meses, as lesões foram resolvidas deixando uma área de hiperpigmentação (JOHNSTON JR *et al.*, 2013).

Artigo 6

Columbier e colaboradores, em 2015, na França, relataram um caso de um homem de 71 anos que foi submetido à HD por dez anos, devido à nefrólise terminal e que, no final do ano de 2011, havia sido submetido ao transplante renal. Ele relatou atividades de jardinagem nas horas recreativas e anos antes de ser internado, notou um nódulo indolor, não pruriginoso na borda interna do dedo médio da mão direita e sem alterações no decorrer do tempo. Um ano após o transplante, foi internado por rejeição do órgão transplantado, apesar do tratamento com ciclosporina, azatioprina e prednisona. Na época, recebeu um duplo curso de troca de plasma, rituximabe e imunoglobulinas intravenosas, antes de mudar a terapia anti-rejeição para tacrolimo, MMF e de prednisona. O paciente necessitou de transfusão sanguínea devido à hemorragia ao redor do enxerto renal e quadro de anemia aguda. Nove dias após adotar a segunda terapêutica, desenvolveu celulite no dedo médio direito e ulceração purulenta na borda interna do nódulo anterior. Em março de 2013, foi feita excisão cirúrgica e tratado com amoxicilina-clavulanato por sete dias. Três semanas depois, o paciente foi readmitido com quadro de insuficiência renal requerendo HD por extensa fibrose e atrofia tubular observada em biópsia do enxerto renal. Houve progressão da lesão celulítica apesar da antibioticoterapia e uma lesão subcutânea apareceu no cotovelo direito. A análise microscópica do pus do nódulo do dedo médio revelou hifas septadas ramificadas em 45° e cultura em ágar extrato de malte (MEA) com inibidores revelou fungo filamentoso com colônias de aspecto lanoso que eram inicialmente brancas e se tornaram cinzas com reverso bege. Exame microscópico das

colônias identificou *Phaeoacremonium* sp. A identificação molecular com base na sequência parcial do gene alvo β -tubulina permitiu a identificação de *P. parasiticum*. Microscopia do pus da lesão do cotovelo direito revelou hifas de septos curtos irregularmente ramificados com clamidósporos e cultura em MEA e ágar Sabouraud dextrose (ASD) com inibidores revelou um fungo melanizado, não identificável, por falta de estruturas de frutificação. O exame macroscópico revelou após 20 dias de incubação a 30 °C o desenvolvimento de conceptáculo esporífero que liberou conídios cilíndricos após 40 dias. A identificação molecular com base na sequência parcial do gene alvo β -tubulina permitiu a identificação de *Ciclotrioides paraconiotririum*. As culturas bacterianas e culturas fúngicas da medula óssea, sangue e escarro foram negativas após três semanas de incubação a 30 °C. Radiografias e TC de tórax revelaram duas opacidades nos lobos pulmonares superiores. RM do crânio demonstrou lesão focal no lobo parietal direito, medindo 0,4 por 0,4 cm. Eram lesões assintomáticas, mas que foram consideradas representativas de metástases fúngicas. Não houve comprometimentos ósseo e nem cardíaco. No primeiro dia o paciente iniciou tratamento com voriconazol 400 mg/dia oral e depois 200 mg/dia e, baseado em testes de suscetibilidade antifúngica, este foi combinado com AmB-L 3 mg/Kg/dia. O tratamento com tacrolimo e MMF foram suspensos assim como diminuída a dose de prednisona, porém posteriormente, estes medicamentos foram mantidos para evitar necrose do enxerto renal. As lesões assintomáticas aumentaram até o vigésimo dia do tratamento antifúngico e para evitar toxicidade, a dose de voriconazol foi diminuída para 150 mg/dia. Infecção do trato urinário devido ao *Citrobacter freundii* foi diagnosticada quando o paciente ficou febril. TC abdominal mostrou uma massa atrás do enxerto renal, na fossa ilíaca direita, correspondente ao hematoma previamente conhecido e cefepime 500 mg/dia foi introduzido. A cultura fúngica do pus era estéril. No entanto, apesar da drenagem do hematoma infectado e das terapias com antifúngico e antibiótico, o paciente faleceu de sepse bacteriana e choque séptico refratário em abril de 2013 (COLUMBIER *et al.*, 2015).

Artigo 7

Nieto-Ríos e colaboradores, em 2014, relataram sete casos de histoplasmose em pacientes transplantados renais entre os anos 2006 e 2013 em Hospital de Medellín na Colômbia e outros dois casos de outro hospital da cidade do total de 613 transplantados. Os transplantes renais foram de doadores falecidos. Entre os pacientes, cinco eram mulheres e

quatro homens de idades entre 27 e 59 anos. Três pacientes tinham glomerulopatia, um caso de doença policística renal e, em cinco casos, a origem foi desconhecida. Seis dos pacientes receberam terapia de indução com alemtuzumab e metilprednisolona durante vários dias. Em três pacientes, a terapia de indução consistiu em apenas 500 mg de metilprednisolona intravenosa, por três dias. Dos pacientes examinados no estudo, 88% tiveram pelo menos um episódio de rejeição aguda antes da infecção, tratada em todos os pacientes com injeções em bolus de metilprednisolona IV (500 mg/dia por três dias) e ajustando a medicação imunossupressora para tacrolimo, MMF e prednisona. A histoplasmose ocorreu entre 8 a 120 meses após o transplante. 33% dos pacientes eram procedentes de áreas rurais e a forma disseminada foi a apresentação clínica mais frequente, seguida da forma pulmonar da doença. Na radiografia de tórax os achados incluíram infiltrado pulmonar (um paciente), nódulos pulmonares (um paciente), infiltrados intersticiais difusos (dois pacientes) e foco pneumônico (três pacientes). Os sintomas primários observados nesses pacientes foram: febre (77,8%), lesões cutâneas (44%), tosse (33,3%), cefaleia (33,3%), diarreia (22,2%) e dor pleural (11,1%). O diagnóstico confirmatório se deu por estudos histológicos em seis pacientes, hemocultura em dois pacientes e antigenúria em um único paciente. Três pacientes receberam tratamento com AmB, porém apenas um desses pacientes atingiu a dose cumulativa apropriada porque os outros dois morreram antes de completarem o tratamento com AmB ou receberem itraconazol. Os outros seis pacientes receberam apenas itraconazol por 12 meses e alcançaram a resposta adequada. Apenas um paciente recebeu os dois medicamentos. A dose administrada de tacrolimo foi reduzida em todos os pacientes que receberam tratamento com itraconazol devido à interação entre esses medicamentos e, em dois pacientes, foi descontinuada devido à gravidade da infecção. Ocorreram as seguintes coinfeções: citomegalovírus em um paciente, vírus *Epstein-Barr* em outro paciente e choque séptico com falência de órgãos multissistêmicos em outro paciente, dois pacientes apresentavam síndrome hemofagocítica (forma mais grave da doença) com falência de múltiplos órgãos. Destes, um paciente morreu dentro de dois dias da admissão ao hospital. Durante o acompanhamento de um ano, nenhum dos pacientes teve rejeição aguda, a taxa de mortalidade foi de 22,2% e nenhum dos sobreviventes necessitou de terapia de substituição renal (NIETO-RÍOS *et al.*, 2014).

Artigo 8

Khalil e colaboradores, em 2019, relataram um caso de histoplasmoze, nos Estados Unidos, de um homem de 65 anos com histórico de transplante renal há quatro anos devido a doença renal em estágio terminal secundária a diabetes mellitus. O paciente realizava terapia anti-rejeição com MMF, prednisona e tacrolimo. O paciente apresentou dor de garganta e tosse progredindo por semanas com disfagia e odinofagia. O resultado do exame de esofagogastro-duodenoscopia foi normal porém o paciente teve piora nas lesões da garganta e sua voz se tornou rouca. O exame físico se apresentou normal e exame laboratorial resultou contagem de leucócitos de $5,3 \times 10^9 / L$, creatinina 0,5 e PCR 12,9 mg / L. TC do pescoço e do tórax estavam normais e a cultura de escarro não apresentou crescimento microbiano. O exame laringoscópico apresentou aspecto sugestivo de infecção fúngica. Foi iniciada terapia empírica com fluconazol oral devido à suspeita de candidíase. A repetição da laringoscopia após uma semana não mostrou melhora e as cordas vocais e supraglote apresentavam placas brancas grossas circundadas de hiperemia da qual se realizou biópsia. GMS revelou organismos fúngicos sugestivos de *Histoplasma capsulatum*, antígeno urinário apresentou positividade em 1:72 e sorologia fracamente positiva em 1:16. A cultura da biópsia revelou muitas colônias fúngicas de *H. capsulatum*. Foi iniciado tratamento prolongado com itraconazol e a dosagem de tacrolimo foi diminuída devido interação medicamentosa com itraconazol. Paciente veio a óbito, após várias semanas, devido a parada cardíaca e lesão tóxica cerebral. A biópsia para descartar doença disseminada foi negada pela família (KHALIL *et al.*, 2019).

Artigo 9

Schuermans e colaboradores, em 2017, na Bélgica, relataram um caso de alternariose em uma mulher de 52 anos com transplante renal, devido à glomerulonefrite progressiva, de doador falecido há oito anos. A terapia anti-rejeição consistia em MMF 1000 mg/dia, metilprednisolona liberação prolongada de 4mg e tacrolimo 3,5 mg/dia. Além disso, o paciente recebeu anlodipina 5mg e ramipril 10 mg/dia por causa da hipertensão, na época. A paciente foi internada com lesão cutânea indolor em membro superior esquerdo presente há dois meses. O exame clínico revelou lesão nodular de 7 por 7 mm no antebraço esquerdo. Testes laboratoriais mostraram contagem de 11.200 leucócitos/uL, PCR em 1,0 mg/L e severa redução da TFGe em 28 mL/min/1,73 m². A radiografia de tórax foi normal e, devido à

suspeita de malignidade a lesão foi totalmente excisada cirurgicamente e imediatamente fixada com formaldeído tamponado a 10% e medida 2,7 por 1 por 0,7 cm de tamanho. O exame direto com HE revelou histiócitos, coloração PAS revelou cápsulas hialinas refrativas características de elementos fúngicos e GMS revelou hifas ramificadas. O teste de imunohistoquímica com imunocoloração de CD68 confirmou a presença de múltiplas células histiocíticas. Melanoma maligno e carcinoma foram excluídos. A suspeita de fungos foi confirmada, porém a cultura e teste de suscetibilidade não foram possíveis devido ao tipo de amostra. O sequenciamento genético identificou *Alternaria infectoria* levando ao diagnóstico definitivo de feohifomicose. Foi demonstrada a ressecção completa da lesão e nenhuma terapia adicional foi prescrita. Porém, a paciente estava em acompanhamento em hospital terciário onde foi iniciado voriconazol oral 520 mg/dia após dose de ataque de 800 mg no primeiro dia. Houve mudança da terapêutica forçada para itraconazol 200 mg/dia devido a deficiência hepática, um efeito colateral conhecido. A origem da infecção pode ter sido a exposição a animal doméstico infectado. Seu cachorro havia desenvolvido uma infecção na pele e amostra coletada para cultura e sequenciamento genético também revelaram *Alternaria* spp. (SCHUERMANS *et al.*, 2017).

Artigo 10

Palmisano e colaboradores, em 2014, na Itália, relataram um caso de feohifomicose em uma mulher de 65 anos, com transplante renal de doador falecido há 18 meses, que fazia terapia anti-rejeição com metilprednisolona 4 mg/dia, tacrolimo 3 mg/dia e MMF 1000 mg/dia. A paciente foi internada para avaliação clínica de lesão nodular cutânea com evolução nos últimos dois meses. Ela se lembrava de picar o dedo da mão esquerda com espinho durante a jardinagem duas semanas antes de aparecer a lesão. Ao exame físico a lesão tinha aparência nodular única, sólida, pigmentada e dolorida. A paciente negou febre e qualquer outro sintoma clínico. PCR e VHS foram normais. A lesão foi excisada e o material enviado ao laboratório patológico e exame HE revelou infiltrado granulomatoso, células gigantes nucleadas e histiócitos. Foram identificados também na amostra fibras vegetais e fragmentos de espinhos. O exame histopatológico com coloração pelo PAS e GMS revelou várias hifas fúngicas e células semelhantes a leveduras. Com a suspeita de infecção fúngica subcutânea, foi iniciada terapia empírica com fluconazol (200 mg/dia), com ajuste da dosagem de tacrolimo. Após um mês em tratamento, surgiu no punho esquerdo massa eritematosa e

dolorosa e duas novas lesões nodulares na perna direita. RM do punho mostrou artropatia degenerativa da articulação com edema e reação óssea inflamatória. Ambas as lesões foram excisadas e análise histopatológica revelaram os mesmos elementos descritos anteriormente. A cultura em ASD rendeu colônias oliváceas escuras com aparência de leveduras confirmando uma feohifomicose. A análise da micromorfologia revelou hifas demácias septadas e conídios unicelulares sugestivos de uma espécie de *Exophiala*. O sequenciamento genético revelou a espécie como *E. xenobiotica*. Fluconazol foi suspenso e iniciou terapia com voriconazol oral 400 mg/dia. Após um mês a paciente apresentou três novos nódulos no antebraço esquerdo e novos nódulos subcutâneos na perna direita. Os nódulos foram excisados e confirmou a persistência da infecção por *Exophiala* nos achados do exame histopatológico. Após seis meses em terapia com voriconazol, os nódulos no braço desapareceram, porém, a paciente desenvolveu uma úlcera profunda e dolorosa na perna direita (local de uma excisão anterior) e apresentou astenia, perda de peso e anorexia. Curetagem da úlcera revelou novamente espécies de *Exophiala*. Nas semanas seguintes houve piora do quadro e o voriconazol foi substituído por AmB-L 2-3 mg/kg/dia. Não houve desaparecimento total das lesões e devido a piora da função renal (creatinina sérica de 1,4 a 1,9 mg/dL) AmB-L foi descontinuada em três meses. Após três meses foi iniciado posaconazol solução oral 800 mg/dia combinado com uma dose baixa (1 mg/kg/dia cinco vezes por semana) de AmB-L nas primeiras duas semanas de tratamento. Após oito meses em terapia com posaconazol, e 20 meses a partir da primeira admissão hospitalar, não houve evidência de infecção fúngica local ou sistêmica e função renal se manteve estável (creatinina 1,5mg/dL). O posaconazol foi descontinuado após um mês (PALMISANO *et al.*, 2014).

Artigo 11

Aydin e colaboradores na Turquia, em 2015, relataram um caso de infecção cerebral por *Phialemonium* em uma mulher de 51 anos que foi hospitalizada e tratada com antibióticos intravenosos empíricos por dez dias devido à pneumonia de causa desconhecida. A paciente havia sido submetida a um transplante renal há sete meses de doador vivo e sua terapia de indução consistiu na administração de globulina logo após o transplante e nos três primeiros dias após a cirurgia quando teve início da terapia anti-rejeição com MMF 1g duas vezes/dia, prednisona e tacrolimo mantido em um nível-alvo de 6 a 8 ng/mL por três meses após o transplante. Cinco dias após o tratamento para pneumonia apresentou febre, paralisia cerebral

e distúrbio da fala. RM mostrou múltiplos abscessos cerebrais sendo diagnosticada inicialmente com doença cerebrovascular e hospitalizada. O exame citológico do LCR demonstrou a presença de 74% de linfócitos e 26% de granulócitos neutrofílicos. Para investigar a fonte de infecção, TC de tórax e abdome e ecocardiograma também foram realizados, mas nenhuma patologia foi encontrada. Todos os testes foram negativos para *Polyoma vírus*, citomegalovírus, vírus *Epstein-Baar*, *Toxoplasma gondii*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Brucella* e *Cryptococcus*. Ao quinto dia após a internação, a cultura do LCR do paciente foi positiva para fungo (BacT/garrafa aeróbia). Durante o estudo, o paciente recebeu meropenem empírico e linezolida. As colônias suspeitas de fungos demácios foram subcultivadas em ágar Sabouraud dextrose a 37 °C e a 30 °C, ágar batata dextrose (30 °C) e ágar Czapek-Dox (30 °C). O crescimento foi observado em cinco dias e as culturas apresentavam áreas de cor creme e marrom claro. Foram observadas na microscopia com a coloração por lactofenol azul-algodão, fiáides únicas ao longo das hifas sem septo e conídios unicelulares e em forma de lágrima. Não foi possível diferenciar o gênero em nível de espécie. Nenhuma outra identificação foi feita, sendo morfológicamente identificados como *Phialemonium* sp. O paciente foi tratado com voriconazol intravenoso (400 mg /12 h no dia 1 e 0,20 g/12h depois). Não foi possível drenar as lesões devido à falta de formação da cápsula. O paciente faleceu no trigésimo dia de terapia antifúngica (AYDIN *et al.*, 2015).

Artigo 12

Oliveira e colaboradores, em 2016, relataram no Brasil, dois casos de feohifomicose em pacientes com transplante renal. O primeiro caso foi um homem de 57 anos submetido a transplante renal há quatro anos devido a nefropatia hipertensiva e seu tratamento imunossupressor incluiu azatioprina, tacrolimo e prednisona. O paciente apresentou, por dois anos, múltiplos nódulos e tumores de consistência cística na parte posterior do pé e perna direitos e não havia história de trauma local. Esporotricose, paracoccidioidomicose, leishmaniose e feohifomicose foram as hipóteses diagnósticas iniciais. O exame micológico direto revelou hifas moniliformes irregulares e septadas de fungos pigmentados e cultura, em ASD contendo cloranfenicol, demonstrou hifas em câmara vegetativa com anelóforos septados, compatíveis com *Exophiala* sp. Ao exame histopatológico observou-se infiltrado inflamatório granulomatoso, na forma de paredes acastanhadas compostas por células gigantes multinucleadas com estruturas fúngicas. Coloração específica (Fontana-Masson)

demonstrou feomelanina nas paredes dos fungos e a pesquisa de fungos (Gridley) foi positiva. O tratamento consistiu em voriconazol 400 mg/dia associado à excisão cirúrgica das lesões, porém, o paciente desenvolveu um quadro clínico grave de hiponatremia e voriconazol foi substituído por itraconazol 200 mg/dia, em uso durante cinco meses, sem recidivas desde então. O segundo caso foi um homem de 59 anos submetido a transplante renal há dois anos por nefropatia hipertensiva e diabética e o tratamento imunossupressor incluiu MMF, tacrolimo e prednisona. O paciente apresentou, por oito meses, uma placa eritemato-violácea coberta com pústulas e crostas cor de mel na coxa direita e não havia histórico de trauma local. O exame micológico direto revelou hifas septadas e pigmentadas irregulares e o aspecto morfológico da cultura, em ASD contendo cloranfenicol, foi compatível com *Exophiala* sp. No exame anatomopatológico com coloração específica foram observadas hifas septadas com ramificação de ângulo agudo. O tratamento consistiu na excisão cirúrgica da lesão associada à itraconazol 200mg/dia durante quatro meses, sem ocorrência de recidiva (OLIVEIRA *et al.*, 2016).

Artigo 13

Peng e colaboradores relataram em 2017, na China, um caso de um homem de 51 anos de idade, não hipertenso, submetido a transplante renal por duas vezes, o primeiro em 1998 e o segundo em 2014 que apresentou, dez meses após o segundo transplante, creatinina sérica elevada por três semanas (103 $\mu\text{mol/L}$). Análises de urina, sangue e bioquímicas eram repetidas a cada três dias. A creatinina sérica (CrS de 103 a 194 $\mu\text{mol/L}$) e a ureia (U de 4,89 a 13,73 mmol/L) aumentaram gradualmente, e atingiram seu pico (CrS- 526 $\mu\text{mol/L}$ e U- 27,96 mmol/L) acompanhado de febre de 38,5 °C. O paciente fazia uso de tacrolimo, metilprenisolona e MMF. Foi iniciado tratamento com mofloxacino devido à suspeita de infecção e recebeu HD no pico da CrS. O paciente foi submetido a teste de HIV e PCR para *Mycobacterium tuberculosis* sem conclusão diagnóstica. Uma biópsia guiada por US do tecido do aloenxerto renal foi realizada para investigar a causa da CrS elevada. O órgão se apresentava de tamanho aumentado e com lesões hiperecoicas e hipoecoicas. Amostra da biópsia por coloração com HE revelou reação granulomatosa difusa no parênquima renal acompanhada de necrose e resposta de células gigantes multinucleadas. GMS e PAS foram positivos, mostrando estruturas fúngicas ovoides, elíptica e em forma de salsicha. Masson e coloração de bacilos álcool-ácido resistentes foram negativos. A imunohistoquímica revelou

que o CD3 foi positivo na maioria das células glomerulares sugerindo reação de linfócitos T e CD20 positivos em algumas células. Estruturas semelhantes a esporos foram observadas na microscopia eletrônica de varredura. Cultura de sangue periférico em ASD com cloranfenicol revelou colônias de *Talaromyces marneffe* a 28 °C inicialmente amarelas e posteriormente vermelhas, com pigmento vermelho espalhado no ágar. Além disso, a cultura a 35 °C rendeu fase de levedura sem pigmentação. O paciente foi diagnosticado com *T. marneffe* envolvendo o rim, e imediatamente tratado com AmB-L 0,4 mg/kg/dia IV por 14 dias seguido por itraconazol 400mg/dia oral durante um mês. Metilprednisolona foi substituído por ciclosporina, e a dose de MMF permaneceu a mesma. A febre cedeu, e o paciente recuperou gradualmente com o nível de CrS normal (72 µmol / L). Para monitorar o resultado do tratamento, exames de sangue, urina e análises bioquímicas sanguíneas foram realizadas mensalmente. Não foi observada recidiva em 11 meses após o término do tratamento antifúngico (PENG *et al.*, 2017).

Artigo 14

Xiao e colaboradores relataram em 2019, na China, um caso de uma mulher de 47 anos submetida a transplante renal de doador falecido havia um ano e se queixou de dor no peito por dez dias com piora após as refeições. Ela havia passado por HD em 2015 devido à insuficiência renal em estágio terminal e o regime anti-rejeição pós-transplante incluiu metilprednisolona IV e duas doses de basiliximabe seguida de tacrolimo oral, corticosteroides e MMF. Um atraso ocorreu na função do aloenxerto, realizou HD e em duas semanas apresentou melhoras dos níveis de CrS, houve retorno da micção e recebeu alta. No 37º dia de pós-operatório ela retornou ao hospital com dores no peito e fezes escuras. Endoscopia digestiva alta mostrou erosão extensa, necrose e úlcera no estômago e esôfago. Amostras de biopsia de úlceras gástricas mostraram várias hifas fúngicas no contexto de gastrite crônica ulcerativa ativa. A paciente recebeu omeprazol 80 mg/dia, hidróxido de alumínio e voriconazol 400 mg/dia e a dose de MMF foi reduzida. TC do tórax não mostrou infecção pulmonar e a paciente não relatou sinais de tosse ou febre. Os resultados laboratoriais foram os seguintes: creatinina, 178,2 µmol/L; ureia, 21,2 mmol/L; e ácido úrico, 375 mmol/L. Houve piora dos sintomas e AmB-L IV 2mg/kg em combinação com posaconazol 300mg/dia substituíram voriconazol. Tacrolimo foi retirado do tratamento. Após cinco dias, a equipe de patologia relatou mucormicose gástrica, com sintomas controlados após a coadministração de

posaconazol e AmB. Coloração PAS mostrou uma coloração relativamente fraca e não uniforme com GMS, demonstrando um emaranhado de hifas, formando torções helicoidais, com largura relativamente ampla com septos muito raros. Características morfológicas que sugerem fortemente presença de *Mucormyces*. *Helicobacter pylori* e citomegalovírus não foram detectados na amostra da biópsia. Uma semana depois, a paciente apresentou piora e febre 38,9 °C e uma TC de tórax revelou extensa infecção e pneumonia adquirida em hospital foi diagnosticada. Deu início ao tratamento com caspofungina e meropenem e a terapia anti-rejeição foi suspensa. Um aumento da creatinina sérica para 228 mmol/L, sugeriu rejeição crônica. Retornou imediatamente a terapia anti-rejeição com metade das doses e monitorização cuidadosa. Houve aumento do volume urinário, diminuição da CrS e TC apresentou infecção parcialmente resolvida. No 81° dia o paciente recebeu alta com todos os sintomas eliminados e CrS a 103 mmol/L. Dez dias depois, TC de tórax e endoscopia se mostraram normais (XIAO *et al.*, 2019).

Artigo 15

Puing e colaboradores relataram em 2020, nos Estados Unidos, um caso de um homem mexicano de 64 anos, que trabalhou na agricultura ao longo da vida, submetido a transplante renal há sete meses devido falência renal secundária a nefropatia diabética. O homem se apresentou ao pronto-socorro com histórico de dor de cabeça latejante que irradiava da parte occipital para o pescoço associada à febre, suores noturnos e perda de peso há três semanas. O paciente cursou o pós-transplante com rejeição precoce do enxerto e atraso na função renal, o que exigiu HD por quase duas semanas. O paciente recebeu terapia anti-rejeição com antiglobulina e fazia manutenção com MMF 500 mg/dia, prednisona 5 mg/dia e tacrolimo de liberação estendida 0,15mg/kg/dia. Estava em terapia com TMO-SMZ 80-400 mg três vezes por semana para profilaxia anti-*Pneumocystis*. O exame físico revelou uma massa cervical endurecida fixa e sensível à palpação e na pele da lateral da perna esquerda uma placa eritematosa de 3 × 4 cm com um área central violácea sensível e móvel. Exames laboratoriais mostraram uma contagem de leucócitos de $7,3 \times 10^9$ /L ($4,22-10,33 \times 10^9$ /L) com diferencial normal. A creatinina era 1,86 mg / dL(0,67-1,17 mg/dL). RM da coluna cervical e uma angiografia por TC demonstraram uma massa de tamanho de 4 × 4,9 cm. Foi submetido à biópsia guiada por US da massa cervical e biópsia por punção da lesão cutânea da perna esquerda. Exame histopatológico da massa cervical revelou uma grande esférula de

parede espessa contendo endosporos consistentes com *Coccidioides* spp. A biópsia dermatológica da perna demonstrou formação de abscesso focal com hifas fúngicas na coloração GMS e a cultura desenvolveu uma colônia demácia. O tratamento foi iniciado, consistindo em AmB-L 5 mg/kg/dia e voriconazol oral 4 mg/kg/dia. A sorologia foi considerada positiva em títulos baixos para *Coccidioides* e a pesquisa no líquido cefalorraquidiano foi negativa. PCR e sequenciamento genético identificaram o agente demácio como *Nigrograna mackinnonii*. Voriconazol foi substituído por posaconazol comprimidos de liberação retardada (300 mg/ia) devido às alucinações visuais. A dose de MMF foi inicialmente reduzida à metade e depois suspensa após a confirmação de infecção por *Coccidioides*. Após três semanas em tratamento o paciente ainda apresentava a massa cervical inalterada e dores de cabeça que irradiavam da região occipital para o pescoço. Uma equipe multidisciplinar decidiu retirar uma parte da massa. Culturas de espécimes intraoperatórias da massa cervical mostraram o crescimento de colônias que tinha uma aparência macroscópica de um fungo, posteriormente identificado como o fungo dimórfico *Coccidioides immitis* identificado pelo método MALDI-TOF. Nenhum fungo demácio foi identificado na massa cervical. O tratamento pós-operatório continuou com posaconazol por longo período, tacrolimo liberação intermediária em dose mais baixa e prednisona para manutenção da terapia anti-rejeição. O paciente seguiu em melhora clínica, alcançado a resolução completa da dor de cabeça e da lesão na perna, juntamente com preservação do aloenxerto renal aos três meses de acompanhamento (PUING *et al.*, 2020).

Artigo 16

Amirali e colaboradores em 2020 relataram, na África do Sul, dois casos de esporotricose em pacientes submetidos a transplante renal. O primeiro caso, foi um paciente do sexo masculino, de 43 anos de idade, submetido a transplante renal em 2009 devido a doença renal secundária a glomerulonefrite. Sua terapia anti-rejeição consistia em ciclosporina 300 mg/dia, azatioprina 50 mg/dia, prednisona 10 mg/dia e estava em uso de anlodipino 5 mg/dia para hipertensão e omeprazol devido úlcera gástrica. O paciente relatou que trabalhava na construção civil e se feriu diversas vezes nas mão e dedos. Três anos após o transplante, ele apresentou uma úlcera não curativa do polegar esquerdo que havia se desenvolvido a partir de um nódulo no mesmo dígito. Recebeu tratamento sob a forma de desbridamento cirúrgico e curativos salinos diários que auxiliavam na cicatrização de úlceras.

Ele tinha uma úlcera de 2 x 3 cm na região pósteromedial do braço esquerdo de base granulada um pouco purulenta. Foram realizadas biópsias de pele sob suspeita de malignidade e o resultado revelou granulomatose necrosante, sem características malignas. Uma biópsia repetida em 2019, isolou *Sporothrix schenckii* em cultura fúngica e PCR e o tratamento consistiu em itraconazol oral 400 mg/dia durante quatro semanas seguido por 200 mg/dia como profilaxia ao longo da vida. Após duas semanas de tratamento o paciente curou da lesão e segue em bom estado de saúde em acompanhamento rotineiro. O segundo caso, foi um paciente do sexo masculino de 56 anos, trabalhador dos serviços policiais, desempregado há dez anos, sem histórico de atividades de jardinagem. O paciente foi submetido a um transplante renal em 2002, devido doença renal em estágio terminal secundária à hipertensão maligna. Sua terapia anti-rejeição consistia em tacrolimo 4 mg/dia, prednisona 10 mg/dia, e MMF 1000 mg/dia. Em 2018 foi internado por um declínio lento nas funções, confusão, comportamento inadequado e perda significativa de peso e apetite nos últimos quatro meses. O paciente possuía histórico de esporotricose articular diagnosticada na articulação do punho esquerdo dois anos antes do episódio atual, para o qual ele recebeu tratamento com itraconazol oral 200 mg/dia por dez meses. Ao exame físico, apresentava perda muscular *temporalis* bilateral e tinha edema crônico dos membros inferiores. Ele tinha hipertrofia sinovial simétrica nas pequenas articulações de suas mãos sem evidência de uma artropatia destrutiva. Radiografia torácica revelou infiltrações alveolares irregulares e TC do crânio revelou atrofia cerebral global leve e alterações microangiopáticas. Devido à alta prevalência de tuberculose na população, assim como a imunossupressão, foi iniciado tratamento empírico com rifampicina oral, moxifloxacina 400 mg/dia, isoniazida 300 mg/dia, etambutol 400 mg/dia, piridoxina 25 mg/dia e pirazinamida 1,2 g/dia e, apesar do tratamento por mais de quatro semanas, seu estado clínico continuou deteriorando. Com a clínica apresentada pelo paciente e seu histórico de esporotricose articular, foi diagnosticado com possível esporotricose meningeal e, após investigações específicas para esporotricose, esta foi confirmada por PCR em 2019. O tratamento empírico foi suspenso e iniciou AmB-d intravenosa 0,75 mg/kg/dia (ajustado ao TFGe) por trinta e cinco dias. A resposta foi favorável, apesar de lenta. A dose da AMB-d foi reduzida para uma vez por semana, num total de quatro doses, devido à nefrotoxicidade do medicamento. Foi iniciado também itraconazol oral 400 mg/dia, por doze meses seguido por 200 mg/dia como profilaxia ao longo da vida. O paciente seguia estável, porém, três meses após a alta, foi à óbito em sua

residência, enquanto dormia e a causa da morte foi presumida como de natureza cardiovascular, já que a família recusou que fosse feita autópsia (AMIRALI *et al.*, 2020).

Artigo 17

Kulkarni e colaboradores relataram em 2017 na Turquia, um caso de feohifomicose em paciente masculino, 43 anos, fazendeiro, submetido a transplante renal há seis meses que recebeu timoglobulina como terapia de indução e recebeu tacrolimo, MMF e prednisona, como terapia anti-rejeição. Ele também recebeu profilaxia com valganciclovir por 100 dias após o transplante. Desenvolveu pós-transplante diabetes mellitus e em relação ao enxerto apresentou função estável. O paciente desenvolveu múltiplas lesões nodulares indolores na coxa e panturrilha esquerdas e canela direita medindo cerca de 1 a 1,5 cm de diâmetro. O estado geral era normal. Os exames laboratoriais revelaram hemoglobina 15,6 g/dL, contagem total de leucócitos de $7250/\text{mm}^3$ com diferencial de 89% de neutrófilos, 6% linfócitos e 5% monócitos, contagem de plaquetas foi de $1,53 \times 10^9/\text{L}$, ureia 14 mg/dL, creatinina sérica 1,2 mg/dL e exame de urina normal. Biópsia da lesão mostrou granuloma com hifas fúngicas e aspirado desenvolveu fungos demácios, associados a feohifomicose. O sequenciamento de DNA identificou o fungo como *Pyrenochaeta romeroi*. O paciente iniciou tratamento com itraconazol e terbinafina junto com uma redução em sua terapia anti-rejeição, porém nos dois meses seguintes, as lesões aumentaram. Novas lesões foram vistas em seus membros superiores e inferiores. Algumas dessas lesões desenvolveram ulcerações, foi realizado desbridamento cirúrgico e o paciente iniciou tratamento com voriconazol. Após esse tratamento, nenhuma nova lesão foi observada (KULKARNI *et al.*, 2017).

Artigo 18

Takanaka e colaboradores relataram em 2018, no Japão, um caso de feohifomicose em paciente do sexo feminino, submetida em 1986 a transplante renal. A paciente foi diagnosticada com tireoidite crônica e amiloidose em 1983. A terapia anti-rejeição consistiu em doses diárias de metilprednisolona, azatioprina e ciclosporina. Em 2002, aos 40 anos de idade, ela percebeu um nódulo subcutâneo de tamanho de um grão de feijão na perna direita que em um mês cresceu e evoluiu com novas lesões na borda. A paciente não tinha histórico de jardinagem, construção civil ou de lesão traumática. Uma biópsia de pele revelou que o abscesso consistia em células polimorfonucleares, histiócitos, células gigantes e hifas septadas

ligeiramente pigmentadas e esporos. Cultura do aspirado do pus em ASD, produziu colônias aveludadas verde-escuras de crescimento lento. A cultura foi sugestiva de *Exophiala jeanselmei* e a identificação molecular não foi realizada. O tratamento consistiu em itraconazol oral 100mg/dia e o abscesso foi drenado cirurgicamente várias vezes. Após oito meses, as lesões desaparecem, deixando uma pigmentação perolada. As lesões reapareceram no mesmo local nove meses depois, e estes foram tratados novamente com itraconazol na dose de 100 a 200 mg/dia e após quinze meses, as lesões desapareceram. Posteriormente, nódulos subcutâneos reapareceram ocasionalmente em sua perna direita; estes foram drenados cirurgicamente e tratados com itraconazol oral. A paciente foi à óbito em 2006 sem lesões aparentes e a causa da morte não foi determinada (TAKANAKA *et al.*, 2018).

Artigo 19

Imko-Walczuk e colaboradores relataram em 2014, na Polônia, um estudo de caso controle prospectivo com o objetivo de estimar a prevalência, apresentações clínicas e micológicas de infecções fúngicas superficiais em pacientes submetidos a transplante renal. No total foram recrutados 223 pacientes com transplante renal, dentre os quais foram 97 mulheres (43%) e 126 homens (57%) de idade média 49 e 48 anos respectivamente. O grupo controle consistiu em 100 pacientes transplantados renais (39 mulheres e 61 homens) sem diabetes ou cânceres, selecionados aleatoriamente na clínica de dermatologia ambulatorial com outras condições dermatológicas não causadas por fungos. A idade média era de 44 anos para mulheres e 47 anos para homens. Todos os pacientes foram examinados fisicamente e sinais como eritema, descamação, maceração, hipopigmentação ou hiperpigmentação e características clínicas, como coceira e queimação foram registradas. *Swabs* de mucosa foram realizados em todos os pacientes em ambos os grupos. Raspados de pele e recortes de unhas foram provenientes de quaisquer lesões clinicamente suspeitas. Uma história detalhada (dados pessoais, terapia imunossupressora, data do transplante, tipo de transplante e o tempo desde o transplante) foi descrita. O tempo médio pós-transplante para os pacientes examinados foi de sessenta e um meses. Todas as amostras foram examinadas por microscopia direta e depois submetido a laboratório e cultivado em ASD com cicloheximida a 25° C e 28° C por 14 dias, e em alguns casos estendidos para seis semanas para dermatófitos suspeitos ou 35° C por dois e cinco dias para espécies de *Candida*, entre outros meios de cultura. As espécies de *Candida* que cresceram foram identificadas após seu cultivo em *CHROMagar* a 35° C, por 24-48

horas. Atividade de urease e assimilação de carboidratos e testes de fermentação foram executados conforme a necessidade. As espécies de dermatófitos foram identificadas por avaliação fisiológica, incluindo o teste de perfuração de pelos *in vitro*, atividade da urease e teste de tolerância de temperatura. Foram detectadas infecções fúngicas superficiais em 133 dos 223 pacientes (60%), enquanto apenas 27 pacientes de controle (27%) tiveram infecções fúngicas. 78 infecções fúngicas (59%) foram detectadas em pacientes do sexo masculino e 55 no sexo feminino (41%). No grupo controle, infecção fúngica superficial foi revelada em cinco pacientes do sexo masculino (18%) e 22 do sexo feminino (81,5%). Cento e oito pacientes (62%) desenvolveram infecções fúngicas superficiais durante o primeiro ano após o transplante e apenas oito no grupo controle. O local mais comum para infecções fúngicas superficiais no grupo estudo foi a cavidade oral (40,8%), a seguir, as unhas dos pés (31,7%), entre os dedos dos pés (20,4%) e unhas (3,8%). No grupo controle, a cavidade oral foi o local principal (89%). *Candida albicans* foi o agente infeccioso mais comum, sendo detectado em 74 pacientes (92%), principalmente na cavidade oral, no grupo do estudo e, em 21 pacientes no grupo controle (70%). As seguintes espécies foram detectadas: *C. albicans* em 74 indivíduos (92%), *C. tropicalis* em três indivíduos (4%), e *Candida spp.* em três indivíduos (4%). *Trichophyton mentagrophytes* foi cultivado em 20 (69%) e *Trichophyton rubrum* em nove (31%) casos de acometimento de unhas. A terapia anti-rejeição isolada ou em combinação não tiveram influência sobre a ocorrência das infecções fúngicas. Nenhuma correlação entre idade e sexo dos pacientes e a ocorrência de infecções fúngicas foram observadas (IMKO-WALCZUK *et al.*, 2014).

Artigo 20

Hart e colaboradores relataram em 2011, na Austrália, um caso de infecção por *Talaromyces marneffe* em paciente submetido a transplante renal. O paciente era do sexo masculino de 67 anos e havia feito o transplante em 2004, devido a insuficiência renal em estágio terminal secundária a vasculite. A terapia anti-rejeição de manutenção consistia em tacrolimo 2 mg/dia, MMF 2000 mg/dia e prednisona 10 mg/dia. O paciente relatou viagem ao Vietnã, entre outras regiões no verão, sem exposição a solo. Duas semanas após as viagens apresentou aumento na CrS de 124 para 190 $\mu\text{mol/L}$ (60-110 $\mu\text{mol/L}$) e uma biópsia renal mostrou vasculite recorrente. Ele foi tratado por três dias com metilprednisolona IV, seguida por doses aumentadas de MMF 3000 mg/dia e prednisona oral 50 mg/dia, sendo diminuída

semanalmente. Seis semanas depois, se queixou de dor abdominal e diarreia por três semanas e testes laboratoriais mostraram pancitopenia, transaminases hepáticas elevadas, e hipoalbuminemia. O paciente evoluiu rapidamente para choque séptico e foi iniciado tratamento com piperacilina e tazobactam 4,5g três vezes ao dia. Foi realizada laparotomia revelando cólon sigmoide perfurado e pus intraperitoneal, necessitando uma ressecção associada a colostomia. Culturas do fluido renal incubada após três dias desenvolveu *T. marneffe* e teste de suscetibilidade antifúngica resultou em resistência intermediária a AmB e suscetibilidade ao itraconazol. O exame histopatológico da área de ressecção revelou evidência de colite por citomegalovírus (CMV). Nenhum elemento fúngico foi visto em coloração com PAS ou GMS. No momento do transplante ele foi IgG positiva para CMV, não usou profilaxia com valganciclovir e não desenvolveu doença por CMV ou viremia. Inicialmente foi tratado para *T. marneffe* com AmB-L IV 3 mg/Kg/dia por duas semanas e apresentou um pequeno aumento na CrS de 168 para 206 $\mu\text{mol/L}$. Logo após, iniciou itraconazol oral e necessitou maior monitoramento dos níveis séricos de tacrolimo e a dose de tacrolimo foi diminuída para 1 mg/dia e em seguida para 0,2 mg/dia. A Colite por CMV foi tratada com valganciclovir oral durante duas semanas e continuou o tratamento com itraconazol oral 300 mg/dia. Oito meses após a admissão inicial, o paciente foi readmitido com derrame pleural e infecção da corrente sanguínea por *Nocardia farcinica* e posteriormente desenvolveu candidíase orofaríngea por *Candida parapsilosis* suscetível ao itraconazol, exigindo um aumento temporário na dosagem de itraconazol. Após dois anos de acompanhamento, o paciente se encontrava bem, sem evidência clínica de reinfeção por *T. marneffe* (HART *et al.*, 2011).

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Entre a terapia dialítica nos 62 casos de infecções fúngicas incluíram 37 pacientes do sexo feminino e 25 do sexo masculino com idades que variaram entre 0 a 85 anos. E entre os pacientes com TR dos 165 casos, 98 eram pacientes do sexo masculino e 67 do sexo feminino com idades que variaram entre 27 e 67 anos de idade.

Do total de casos da terapia dialítica, 75,8 % das infecções por cateter ou peritonite fúngicas foram causados por *Candida* spp e 24,2% causadas por outras leveduras incluindo espécies de *Cryptococcus* e *Rhodotorula*, entre outros fungos filamentosos hialinos, demácios e dimórficos confirmando a característica oportunista desses fungos, onde a porta de entrada foi o cateter. Do total de casos da terapia dialítica, 75,8 % das infecções por cateter ou peritonite fúngicas foram causados por *Candida* spp e 24,2% causadas por outras leveduras incluindo espécies de *Cryptococcus* e *Rhodotorula*, entre outros fungos filamentosos hialinos, demácios e dimórficos confirmando a característica oportunista desses fungos, onde a porta de entrada foi o cateter.

Segundo Unal *et al.* (2010), na Turquia, espécies de *Candida* foram responsáveis por 80% da peritonite fúngica, com predominância de *C. albicans*. Em mais dois estudos citados no mesmo artigo, revelaram semelhança, sendo o primeiro de Indhumathi *et al.* (2009) que relatou espécies de *Candida* responsáveis por 60% de 30 pacientes com PF e o segundo, de Oygur *et al.* (2009) também na Turquia, as espécies de *Candida* foram isoladas em cerca de 70%. Alsuhaibani *et al.* (2020) afirma que a predisposição à peritonite fúngica pode ser aumentada pelo uso prévio de antibióticos, o que causa crescimento excessivo de fungos no sistema gastrointestinal e leva a migração transmural do fungo para o peritônio.

Nos casos envolvendo pacientes com transplante renal, cerca de 6% das infecções fúngicas foram causadas por feohifomicetos, entre eles espécies de *Alternaria*, *Exophiala*, *Phialemonium*, *Ciclotrioides*, *Nigrograna*, e *Pyrenochaeta*. *Histoplasma* sp foi isolado em onze pacientes causando as formas pulmonar e disseminada, tendo os casos ocorridos nos EUA e Colômbia, confirmando com a literatura, as regiões das Américas do Norte e do Sul como altamente endêmicas para histoplasmose. Infecções superficiais e cutâneas foram relatadas na maior parte dos casos dentre as quais incluíram espécies de *Sporothrix* e *Trichophyton* e *Candida*, isoladas em 57% dos casos, sendo o fungo de maior prevalência nas infecções em pacientes com DRC no presente estudo.

Para o diagnóstico foram utilizados meios de cultura ASD, Chromagar e hemocultura, na maioria dos casos para isolar e identificar o patógeno, o que pode ter resultado em demora no diagnóstico e contribuído para o desfecho desfavorável de 14,5% de óbito nos casos de peritonite fúngica. Para Verdugo e col. (2016) um dos maiores problemas da diálise peritoneal, a peritonite fúngica apresenta alta mortalidade, próxima a 25%. Nos casos de transplante renal foi observada uma taxa de 31,25 % de óbitos nos casos estudados, não considerando os 133 casos do estudo prospectivo, no qual o desfecho não foi relatado pelo autor. No entanto, não foi possível relacionar os óbitos diretamente com as infecções fúngicas, devido aos pacientes apresentarem outros fatores de risco associados, como doença cardíaca e sepse bacteriana.

Alguns marcadores como PCR, leucograma, VHS eram utilizados e válidos para suspeita de infecções, pois não predizem o tipo e nem o local da infecção. O líquido turvo da diálise peritoneal com alta contagem de leucócitos geralmente era a primeira suspeita, sendo que muitas vezes o paciente podia ser assintomático. O VHS possui alta sensibilidade para identificar inflamações, porém, baixa especificidade para inflamação do tecido e muitos fatores elevam o VHS, incluindo doenças hematológicas, neoplasias e ainda, doenças renais (HUANG *et al.*, 2016).

A identificação do agente fúngico se baseou através de exame direto, cultivo, histopatologia com GMS e PAS, antigenúria, PCR e MALDI-TOF, sendo o cultivo e histopatologia os mais utilizados. Exames de imagem como radiografia, TC e RM, foram frequentemente utilizados e foram úteis na identificação de achados como infiltrados e massas tumorais características de infecções invasivas tanto em estados iniciais como avançados e agilizaram a intervenção cirúrgica quando possível.

A terapia empírica com antibacterianos foi relatada amplamente nos artigos analisados, sendo terapia empírica com antifúngico relatada por poucos autores. Conforme diretriz da Sociedade Internacional de Diálise Peritoneal (ISPD) o uso de métodos empíricos antimicrobianos é recomendado para tratar peritonite relacionada à DP. Levallois *et al.*, recomenda terapia antifúngica empírica inicial levando em consideração a epidemiologia local, e suas suscetibilidades a diferentes agentes antifúngicos. No entanto, a baixa prescrição de antifúngicos relacionada com sintomas inespecíficos, negligência e subnotificação das infecções fúngicas leva a dados epidemiológicos limitados.

Outro fato de importância observado em vários casos foi a realização de testes de suscetibilidade antifúngica, sendo fundamental para identificar e monitorar o perfil de suscetibilidade e evitar a disseminação da resistência e também promover o tratamento adequado o mais precoce possível (MENEZES *et al.*, 2013).

Quando houve falha na antibioticoterapia empírica as principais classes de antifúngicos utilizadas foram equinocandinas, azólicos e polienos. A classe dos azóis foi a mais utilizada devido ao amplo espectro e menores reações adversas, sendo esses medicamentos de escolha para tratamentos que necessitam serem prolongados. Para o tratamento de infecções por *Candida* spp uma equinocandina foi prescrita inicialmente, estando de acordo com a recomendação da Sociedade de Doenças Infecciosas da América (IDSA). Devido à resistência aos azóis, caspofungina alcançou resultado favorável na maioria dos casos. No entanto um dos casos evoluiu para sepse por *C. guilliermondii*. E no estudo de Unal e col. (2020), dois pacientes morreram devido à peritonite causada por *C. albicans*, em que um havia recebido tratamento com anfotericina B e o outro fluconazol.

Foi observada uma reação alérgica a anfotericina B, onde o paciente desenvolveu febre e erupções cutâneas e também reações adversas relacionadas ao uso de voriconazol, como TGF reduzida, hiponatremia e alucinação visual. Em ambos os casos foi necessário substituir o medicamento.

A terapia anti-rejeição com MMF, ciclosporina ou tacrolimo, corticosteroides como prednisona e metilprednisolona, era observado em todos os casos de pacientes com transplante renal. Quando as doses da terapia anti-rejeição eram diminuídas a fim de diminuir a interação com o antifúngico era observada rejeição do órgão transplantado, o que se tornava um desafio e em alguns casos levava a um quadro de múltiplas complicações e até o óbito do paciente.

O tratamento se torna difícil, com o uso em longo prazo de substâncias potencialmente nefrotóxicas e agentes antifúngicos inibidores do citocromo P450 3A4, que requerem monitoramento rigoroso de níveis de drogas para neutralizar a toxicidade (AMIRALI *et al.*, 2020). Além de monitorar de perto efeitos adversos, nível sérico do medicamento e ajuste da dosagem de imunossupressores são recomendados durante e após terapia antifúngica sistêmica (HSU *et al.*, 2015).

Além do tratamento farmacológico, existe regularmente a necessidade de procedimentos cirúrgicos para a resolução completa da infecção. Por exemplo, a ressecção de

lesões infectadas permite a eliminação de áreas contendo fungos viáveis em tecido necrótico ou locais onde a penetração do antifúngico é baixa (COLUMBIER *et al.*, 2015).

A remoção do cateter ou intervenção cirúrgica foi observada frequentemente, principalmente nos casos que tiveram resolução completa da infecção. Dos dois casos de hemodiálise, um paciente foi a óbito não tendo feito a intervenção cirúrgica necessária devido a múltiplas comorbidades e o outro paciente removeu o enxerto AV e foi curado. Um aspecto relevante entre os casos de DP foi o tempo da descoberta da infecção até a remoção do cateter, sendo observado melhor prognóstico na remoção precoce do cateter. Mais de 65% dos casos de pacientes em terapia dialítica foram resolvidos, confirmando boa correlação entre a remoção do cateter e a resolução da infecção. E em pacientes transplantados houve resolução de 100% nos casos em que a excisão cirúrgica foi realizada. Kulkarni *et al.* (2017), afirma que a combinação de cirurgia e terapia antifúngica pode render bons resultados e que embora não seja baseada em evidências, a redução de imunossupressão no paciente transplantado pode acelerar a sua recuperação.

UNAL *et al.* (2010) recomenda remoção imediata do cateter e terapia antifúngica a fim de diminuir a mortalidade e morbidade em pacientes com PF relacionada à DP. O mesmo autor relatou um estudo de Wang *et al.* (2000) no qual a remoção do cateter em 83% dos casos de PF após um atraso médio de 7 dias, a taxa de mortalidade foi 44,3% e outro estudo de Indhumathi *et al.* (2009), no qual a remoção do cateter foi no momento do diagnóstico, a taxa de mortalidade foi de apenas 20%. São dados que demonstram que a remoção precoce do cateter pode ser a chave de sucesso no tratamento da PF.

Ribeiro (2018) destaca a importância do diagnóstico precoce para individualizar as estratégias de tratamento. No entanto, muitos hospitais ainda possuem dificuldade em fazer diagnóstico definitivo de doenças fúngicas. Logo, alerta que os profissionais de saúde têm que pensar mais em doenças fúngicas para que não sejam negligenciadas.

Faça uma anamnese adequada (histórico de todos os sintomas narrados pelo paciente sobre determinado caso clínico), além do exame físico. Nunca descarte a epidemiologia, que é importante. Nem esqueça que o atraso no início do tratamento antifúngico, após a identificação do fungo invasor, pode afetar significativamente o desfecho clínico (Ribeiro, 2018).

Conforme recomenda o CDC (Centro para o controle e prevenção de doenças), o aumento da conscientização sobre doenças fúngicas é uma das maneiras mais importantes de melhorar o reconhecimento precoce e reduzir atrasos no diagnóstico e tratamento.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Todos os isolados possuem a característica oportunista e a condição imunossuprimida a qual o paciente transplantado se encontra, pode ser determinante para a infectividade dos fungos. No caso de *Candida*, - o fungo de maior prevalência encontrado nos casos - pacientes sujeitos a tratamentos prolongados com antibióticos, suprimem as bactérias que normalmente competem com *Candida*, um fungo oportunista por excelência, apesar de ser um sapróbio normal (BEATRIZ & CAMBAZA, 2015).

Existe demora no diagnóstico de infecções fúngicas relacionada não somente com técnicas morosas de isolamento do fungo como o cultivo, mas também pela falta de métodos específicos para identificação em diversos hospitais e pelo fato de serem infecções negligenciadas devido a sintomas inespecíficos que se confunde com outras infecções. Também a epidemiologia limitada, principalmente em casos de fungos raros, por relatos escassos na literatura e pela classe médica desconhecer ou desconsiderar fatores de risco relevantes na história clínica do paciente.

A doença renal crônica traz para o indivíduo acometido diversas complicações, entre as quais maior predisposição a inúmeras infecções, como a infecção fúngica. As terapias de tratamento a que o paciente é submetido, principalmente nos estágios terminais da doença como a terapia de substituição renal que inclui a terapia dialítica, o transplante renal e o uso de imunossupressores são procedimentos que demandam monitoramento frequente e se tornam desafios maiores para a prescrição de antifúngicos e pode contribuir para o tratamento mais demorado e o desfecho desfavorável das infecções fúngicas.

8 REFERÊNCIAS

AYDIN M, *et al.*. Multiple Brain Abscesses Due to *Phialemonium* in a Renal Transplant Recipient: First Case Report in the Literature. **Exp Clin Transplant**. 2015 Nov;13 Suppl 3:77-80. doi: 10.6002/ect.tdtd2015.P31. PMID: 26640919.

ALMEIDA, Onislene Alves Evangelista de *et al.* . Envolvimento da pessoa com doença renal crônica em seus cuidados: revisão integrativa. **Ciênc. saúde coletiva**, Rio de Janeiro, v. 24, n. 5, p. 1689-1698, Mai 2019. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S141381232019000501689&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 10 abr 2021.

ALSUHAIBANI, M., ALDOSARI, E. RAHIM, K.A. Fungal peritonitis in children on peritoneal dialysis at a tertiary care Center. **BMC Nephrol**. 21,400 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12882-020-02014-1>

AMIRALI MH, *et al.* Sporotrichosis in renal transplant patients: two case reports and a review of the literature. **J Med Case Rep**. 2020 Jun 26;14(1):79. doi: 10.1186/s13256-020-02385-x. PMID: 32586384; PMCID: PMC7318768.

AMMIRATI, Adriano Luiz. Doença Renal Crônica. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, São Paulo, v. 66, supl. 1, pág. s03-s09, 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ramb/a/MSYFJQpZVgQdc69PGyqN3TS/abstract/?lang=en> Acesso em: 18 abril 2021.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância em Saúde Detecção e Identificação dos Fungos de Importância Médica. **Módulo VII**. Disponível em: https://www.anvisa.gov.br/servicosade/microbiologia/mod_7_2004.pdf. Acesso em 10 Ago 2021.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância em Saúde. Identificação de caso de *Candida Auris* no Brasil. **Notícias**. 08/12/2020. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2020/identificacao-de-possivel-caso-de-candida-auris-no-brasil#:~:text=No%20Brasil%2C%20n%C3%A3o%20havia%20relato,GGTES%2FAnvisa%2001%2F2020>. Acesso em: 05 mar 2021.

ANVISA, Ministério da Saúde. **Manual de Microbiologia Clínica para o Controle de Infecção em Serviços de Saúde**. 2004. Disponível em: https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_microbiologia_completo.pdf. Acesso em: 15 Ago 2021

BARRETTI, Pasqual. Indicações, escolha do método e preparo do paciente para a terapia renal substitutiva (TRS), na Doença Renal Crônica (DRC). **J Bras Nefrol** Volume XXVI - nº 3 - Supl. 1 - Agosto de 2004. Disponível em: https://bjnephrology.org/wp-content/uploads/2019/11/jbn_v26n3s1a15.pdf. Acesso em: 10 Jul 2021.

BASTOS, Marcus G. Doença Renal Crônica: Problemas e Soluções. **J Bras Nefrol**. Volume XXVI - nº 4. 2004. Disponível em:

https://bjnephrology.org/wp-content/uploads/2019/11/jbn_v26n4a04.pdf.
Acesso em: 10 abr 2021.

BASTOS, Marcus Gomes; BREGMAN, Rachel; KIRSZTAJN, Gianna Mastroianni. Doença renal crônica: frequente e grave, mas também prevenível e tratável. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, São Paulo, v. 56, n. 2, p. 248-253, 2010. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S010442302010000200028&lng=en&nrm=iso Acesso em: 02 abr 2021. <https://doi.org/10.1590/S0104-42302010000200028>.

BEATRIZ, Cristina e CAMBAZA, Edgar. **Biologia dos Fungos**. Universidade Eduardo Mondlan, 2015. 243 p.

BINDROO S, QUINTANILLA RODRIGUEZ BS, CHALLA HJ. Falência renal. [Atualizado em 2020 13 ago]. In: **StatPearls** [Internet]. Ilha do Tesouro (FL): StatPearls Publishing; Jan-. 2021 Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519012/> Acesso em: 15 abr 2021.

BOSE B, SHARMA S, DERRINGTON P, DIVI D. *Scedosporium apiospermum* peritonitis in a patient undergoing peritoneal dialysis. *Nephrology (Carlton)*. 2012 Jul;17(5):521-2. doi: 10.1111/j.1440-1797.2011.01557.x. PMID: 22725716.

BRANDÃO, Zamara. Diagnóstico de infecções fúngicas é desafio para profissionais da saúde. **Portal Hospitais Brasil**. 2018. Disponível em: <https://portalhospitaisbrasil.com.br/diagnostico-de-infecoes-fungicas-e-desafio-para-profissionais-da-saude/> Acesso em 20 Ago 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Prevenção clínica de doenças cardiovasculares, cerebrovasculares e renais / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. - Brasília : Ministério da Saúde, 2006. 56 p. (**Cadernos de Atenção Básica; 14**) (**Série A. Normas e Manuais Técnicos**). Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/abcd14.pdf> Acesso em: 12 abr 2021.

CDC. Centers for disease control and prevention. Fungal diseases. **Who Gets Fungal Infections**. Page last reviewed: December 17, 2020. Disponível em: <https://www.cdc.gov/fungal/infections/organ-transplant.html>. Acesso em 20 ago 2021.

CHAMROENSAKCHAI T, *et al*. Peritoneal dialysis (PD) catheter-related peritonitis from *Aureobasidium pullulans* caused by poor caregiver's hand hygiene. **Med Mycol Case Rep**. 2019 Jul 30;25:35-38. doi: 10.1016/j.mmcr.2019.07.005. PMID: 31388481; PMCID: PMC6676155.

CHANG CH, HUANG MM, YEIH DF, LU KC, HOU YC. A chronic hemodialysis patient with isolated pulmonary valve infective endocarditis caused by non-*albicans* *Candida*: a rare case and literature review. **BMC Nephrol**. 2017 Sep 6;18(1):286. doi: 10.1186/s12882-017-0706-3. PMID: 28874131; PMCID: PMC5585904.

CHEN TK *et al.* Diagnóstico e Manejo da Doença Renal Crônica: A Revisão. *O JAMA*. 2019;322(13):1294–1304. doi:10.1001/jama.2019.14745. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31573641/> Acesso em 18 abr 2021.

COLOMBIER MA, *et al.* Dual Invasive Infection with *Phaeoacremonium parasiticum* and *Paraconiothyrium cyclothyrioides* in a Renal Transplant Recipient: Case Report and Comprehensive Review of the Literature of Phaeoacremonium Phaeohyphomycosis. *J Clin Microbiol*. 2015 Jul;53(7):2084-94. doi: 10.1128/JCM.00295-15. Epub 2015 Apr 22. PMID: 25903573; PMCID: PMC4473189.

CORADI, Carolina Mazonador & QUEIROZ-Fernandes, Geisiany Maria De. Importância Do Diagnóstico Por Imagem Na Aspergilose Invasiva Pulmonar. *Salusvita*, Bauru, V. 36, N. 4, P. 1183- 1204, 2017. Disponível em: https://secure.unisagrado.edu.br/static/biblioteca/salusvita/salusvita_v36_n4_2017_art_14.pdf Acesso em: 05 Ago 2021.

DEBSKA-ŚLIZIEN A, *et al.*. *Candida* arteritis in kidney transplant recipients: case report and review of the literature. *Transpl Infect Dis*. 2015 Jun;17(3):449-55. doi: 10.1111/tid.12388. Epub 2015 May 26. PMID: 25846286.

DUMMER, Claus Dieter; BARROS, Elvino José Guardão. Insuficiência Renal Aguda : Revisão. *Revista HCPA*. Vol. 26, N. 3 (Dez. 2006), P. 29-39. Disponível em: <https://lume.ufrgs.br/handle/10183/164234> Acesso em: 15 abr 2021.

HART J, *et al.*. Travel-related disseminated *Penicillium marneffe* infection in a renal transplant patient. *Transpl Infect Dis*. 2012 Aug;14(4):434-9. doi: 10.1111/j.1399-3062.2011.00700.x. Epub 2011 Dec 20. PMID: 22188555.

HUANG HL, LIN CY, CHANG YT, CHEN YH, WU WT, LU PL. Arteriovenous graft infection caused by *Candida glabrata*: A case report and literature review. *J Microbiol Immunol Infect*. 2016 Apr;49(2):300-4. doi: 10.1016/j.jmii.2013.05.005. Epub 2013 Jul 6. PMID: 23838263.

HSU CC, CHANG SS, LEE PC, CHAO SC. Cutaneous alternariosis in a renal transplant recipient: a case report and literature review. *Asian J Surg*. 2015 Jan;38(1):47-57. doi: 10.1016/j.asjsur.2012.08.010. Epub 2012 Oct 18. PMID: 25554667.

HU S, TONG R, BO Y, MING P, YANG H. Fungal peritonitis in peritoneal dialysis: 5-year review from a North China center. *Infection*. 2019 Feb;47(1):35-43. doi: 10.1007/s15010-018-1204-7. Epub 2018 Aug 25. PMID: 30145773.

IMKO-WALCZUK, B.B. *et al.* Superficial fungal infections in renal transplant recipients. *Transplant Proc*. 2014 Oct;46(8):2738-42. doi: 10.1016/j.transproceed.2014.09.051. PMID: 25380906.

JEONG JC, *et al.*. Fungal peritonitis due to *Scedosporium prolificans*. *Perit Dial Int*. 2011 Mar-Apr;31(2):213-5. doi: 10.3747/pdi.2009.00234. PMID: 21427256.

JOHNSTON RB Jr, THAREJA S, SHENEFELT PD. Disseminated histoplasmosis in a renal transplant patient. *Cutis*. 2013 Jun;91(6):295-9. PMID: 23837152.

KHALIL S, *et al.*, Laryngeal histoplasmosis in a kidney transplant recipient. **Transpl Infect Dis**. 2019 Aug;21(4):e13102. doi: 10.1111/tid.13102. Epub 2019 May 22. PMID: 31063620.

KULKARNI M, *et al.*, Subcutaneous Phaeohyphomycosis Caused by *Pyrenochaeta Romeroi* in a Kidney Transplant Recipient: A Case Report. **Exp Clin Transplant**. 2017 Apr;15(2):226-227. doi: 10.6002/ect.2014.0283. Epub 2016 Jan 20. PMID: 26789021.

LACAZ, Carlos da Silva *et al.* Introdução à Micologia Médica. In: ZAITZ, Clarisse *et al.* **Compêndio de Micologia Médica**. Rio de Janeiro: Medsi Editora Médica e Científica, 2017.

LEVALLOIS J, *et al.*, Ten-year experience with fungal peritonitis in peritoneal dialysis patients: antifungal susceptibility patterns in a North-American center. **Int J Infect Dis**. 2012 Jan;16(1):e41-3. doi: 10.1016/j.ijid.2011.09.016. Epub 2011 Nov 4. PMID: 22056278.

MACÊDO, Danielle P. C. Micoses em imunodeprimidos, atividade proteásica e espectro de ação da iturina - A frente aos agentes etiológicos. 2007. **Dissertação (Mestrado)**. Programa de Pós-Graduação em Biologia de Fungos, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2007. Disponível em: https://repositorio.ufpe.br/bitstream/123456789/895/1/arquivo4610_1.pdf Acesso em: 12 mar 2021.

MARINHO, Ana Wanda Guerra Barreto; PENHA, Anderson da Paz; SILVA, Marcus Tolentino and GALVAO, Tais Freire. Prevalência de doença renal crônica em adultos no Brasil: revisão sistemática da literatura. **Cad. saúde colet**. [online]. vol.25, n.3, pp.379-388. 2017. ISSN 2358-291X. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1414-462x201700030134> Acesso em: 03 mar 2021.

MENEZES, EA *et al.* Identificação molecular e suscetibilidade antifúngica de *Candida parapsilosis* isoladas no Ceará, Brasil. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial [online]**. 2012, v. 48, n. 6, pp. 415-420. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1676-24442012000600005> Acesso em 01 set 2021.

MORAES, Aurea Maria Lage de Rodrigo de, *et al.* Conceitos e métodos para a formação de profissionais em laboratórios de saúde. Vol. 4. 2016. Disponível em: <http://www.epsjv.fiocruz.br/sites/default/files/cap4.pdf>. Acesso em: 05 mar 2021.

MORALES, Pedro S. MALDI-TOF-MS: método proteômico para a identificação rápida e eficaz. Disponível em: <https://pubmed.com.br/maldi-tof-ms-um-metodo-proteomico-para-a-identificacao-rapida-e-eficaz-de-microrganismos-e-moleculas-de-interesse-clinico/> Acesso em 25 Jul 2021.

NAPPI, Berenice Pagani & SANTOS, Jairo Ivo dos. Tópicos Em Micologia Clínica. **Apostila de Micologia Clínica do Curso de Farmácia UFSC**. 2019-1.

NIETO-RÍOS JF, *et al.*. Histoplasmosis in renal transplant patients in an endemic area at a reference hospital in Medellín, Colombia. **Transplant Proc.** 2014 Nov;46(9):3004-9. doi: 10.1016/j.transproceed.2014.06.060. PMID: 25420811.

OLIVEIRA, Jeferson Carvalhes de. **Atlas de Micologia Médica**. Control Lab: Ministério da Cultura / Biblioteca Nacional, 2013. Disponível em: https://so.controllab.com/pdf/atlas_micologia_laminas.pdf Acesso em: 30 ago 2021.

OLIVEIRA WR de, *et al.*. Phaeohyphomycosis in renal transplantation: report of two cases. **An Bras Dermatol.** 2016 Jan-Feb;91(1):89-92. doi: 10.1590/abd1806-4841.20163954. PMID: 26982786; PMCID: PMC4782654.

OUNSINMAN, T., CHONGTRAKOOL, P. & ANGKASEKWINAI, N. Continuous ambulatory peritoneal dialysis-associated *Histoplasma capsulatum* peritonitis: a case report and literature review. **BMC Infect Dis.** 20,717 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05441-5>

PALMISANO A, *et al.*. Multifocal phaeohyphomycosis caused by *Exophiala xenobiotica* in a kidney transplant recipient. **Transpl Infect Dis.** 2015 Apr;17(2):297-302. doi: 10.1111/tid.12350. Epub 2015 Feb 5. PMID: 25651934.

PENG J, *et al.*. Recovery from *Talaromyces marneffe* involving the kidney in a renal transplant recipient: A case report and literature review. **Transpl Infect Dis.** 2017 Aug;19(4). doi: 10.1111/tid.12710. Epub 2017 Jun 7. PMID: 28429575.

PUING AG, *et al.*. Simultaneous coccidioidomycosis and phaeohyphomycosis in a kidney transplant recipient: A case report and literature review. **Transpl Infect Dis.** 2020 Dec;22(6):e13365. doi: 10.1111/tid.13365. Epub 2020 Jun 25. PMID: 32533741.

RADISIC MV, *et al.*. Acute pulmonary involvement by paracoccidioidomycosis disease immediately after kidney transplantation: Case report and literature review. **Transpl Infect Dis.** 2017 Apr;19(2). doi: 10.1111/tid.12655. Epub 2017 Mar 6. PMID: 28039947.

RAGUPATHI L & REYNA M. Case Report of *Cryptococcus Albidus* Peritonitis in a Peritoneal Dialysis Patient and a Review of the Literature. **Perit Dial Int.** 2015 Jul-Aug;35(4):421-7. doi: 10.3747/pdi.2013.00134. Epub 2014 Mar 1. PMID: 24584615; PMCID: PMC4520724.

ROMAGNANI P, *et al.* Chronic kidney disease. **Nat Rev Dis Primers.** 2017 Nov 23;3:17088. doi: 10.1038/nrdp.2017.88. PMID: 29168475. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29168475/> Acesso em: 15 abr 2021.

SBN. Sociedade Brasileira de Nefrologia. **Tratamentos. Diálise Peritoneal.** 2021. Disponível em: <https://www.sbn.org.br/orientacoes-e-tratamentos/tratamentos/dialise-peritoneal/> Acesso em 20 ago 2021.

SCHUERMANS W, *et al.*. Molecular Identification of Cutaneous Alternariosis in a Renal Transplant Patient. **Mycopathologia**. 2017 Oct;182(9-10):873-877. doi: 10.1007/s11046-017-0166-0. Epub 2017 Jun 27. PMID: 28656553.

SIDRIM, José Júlio Costa & ROCHA, Marcos Fábio Gadelha. **Micologia Médica à Luz de Autores Contemporâneos**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.

SILVA, Rodney Frare *et al.* Capítulo 8 - Infecções fúngicas em imunocomprometidos. **Jornal Brasileiro de Pneumologia** [online]. 2010, v. 36, n. 1, pp. 142-147. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1806-37132010000100019>. Acesso em 26 Agosto 2021.

STRASINGER, S. K; LORENZO, M.S. D. **Urinalise e fluidos corporais**. 5 a ed. São Paulo : Editora LMP (Livraria Médica Paulista), 2009.

TAKENAKA M, MUROTA H, NISHIMOTO K. Subcutaneous phaeohyphomycosis due to *Exophiala jeanselmei* following renal transplantation: A case report with a published work review of phaeohyphomycosis in Japan. **J Dermatol**. 2020 Sep;47(9):1050-1053. doi: 10.1111/1346-8138.15420. Epub 2020 Jun 8. PMID: 32515042.

TOMÉ, Rui. Atlas micologia. Patologia Clínica. Coimbra, Portugal. 16 maio de 2011. Disponível em: <https://atlasmicologia.blogspot.com/> Acesso em 20 Agosto 2021.

TU GW, *et al.*. Combination of caspofungin and low-dose trimethoprim/sulfamethoxazole for the treatment of severe *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in renal transplant recipients. **Nephrology (Carlton)**. 2013 Nov;18(11):736-42. doi: 10.1111/nep.12133. PMID: 24571744.

UNAL A, *et al.*. Fungal peritonitis in peritoneal dialysis: an analysis of 21 cases. **Int Urol Nephrol**. 2011 Mar;43(1):211-3. doi: 10.1007/s11255-010-9763-2. Epub 2010 Jun 6. PMID: 20526810.

VAIDYA SR & AEDDULA NR. Insuficiência Renal Crônica. [Atualizado em 2020 dez 1]. In: StatPearls [Internet]. Ilha do Tesouro (FL): **StatPearls Publishing**; Jan-. 2021 Jan-. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535404/> Acesso em: 16 abr 2021.

VERDUGO, Fernando J *et al.*. Peritonitis fúngica por *Rhodotorula mucilaginosa* en una paciente en diálisis peritoneal automatizada: Revisión de la literatura. **Rev. chil. infectol**. Santiago , v. 33, n. 2, p. 222-225, abr. 2016 . Disponível em: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S071610182016000200012&lng=es&nrm=iso Acesso em: 06 jun. 2021.

VON LILIENFELD-TOAL M, Wagener J *et al.* Invasive Fungal Infection. **Dtsch Arztebl Int** . 2019; 116 (16): 271-278. doi: 10.3238 / arztebl.2019.0271. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6549129/> Acesso em: 15 abr 2021.

YOGO N, SHAPIRO L, ERLANDSON KM. *Sepedonium* intra-abdominal infection: a case report and review of an emerging fungal infection. **J Antimicrob Chemother**. 2014 Sep;69(9):2583-5. doi: 10.1093/jac/dku138. Epub 2014 Apr 30. PMID: 24788660.

XAVIER, Melissa Orzechowski, Oliveira, Flávio de Mattos e Severo, Luiz Carlos. Capítulo 1: diagnóstico laboratorial das micoses pulmonares. **Jornal Brasileiro de Pneumologia** [online]. 2009, v. 35, n. 9, pp. 907-919. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1806-37132009000900013> Acesso 3 Ago 2021.

XAVIER, Vanderléia & LIMA Carlos Bezerra de. Tratamento da doença renal crônica: abordando as contribuições da teoria do autocuidado. **Revista temas em Saúde**, vol 18, n° 1. João pessoa, 2018. Disponível em: <https://temasensaude.com/> Acesso em: 18 mar 2021.

XIAO J, *et al.*, Severe Gastric Mycomycosis Infection Followed by Cytomegalovirus Pneumonia in a Renal Transplant Recipient: A Case Report and Concise Review of the Literature. **Transplant Proc.** 2019 Mar;51(2):556-560. doi: 10.1016/j.transproceed.2018.12.023. Epub 2019 Jan 3. PMID: 30879589.

ZAITZ, Clarisse *et al.* **Compêndio de Micologia Médica**. Rio de Janeiro: Medsi Editora Médica e Científica, 2010.