



ACADEMIA DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA  
SÃO JOSÉ DO RIO PRETO – SP

**INFECÇÕES FÚNGICAS INVASIVAS EM PACIENTES  
TRANSPLANTADOS – UMA REVISÃO DE LITERATURA**

AMANDA ARAÚJO MARQUES FERREIRA

SÃO JOSÉ DO RIO PRETO – SP

2023

AMANDA ARAÚJO MARQUES FERREIRA

**INFECÇÕES FÚNGICAS INVASIVAS EM PACIENTES  
TRANSPLANTADOS – UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Artigo de Revisão apresentado ao curso de Pós-Graduação – “Lato-Sensu” Em Microbiologia Clínica e Laboratorial como requisito para a obtenção de certificação pela Academia de Ciência e Tecnologia de São José do Rio Preto.

Orientadora:

Profa Dra. Margarete Teresa Gottardo de Almeida

SÃO JOSÉ DO RIO PRETO – SP

2023

**RESUMO:** As infecções fúngicas podem ser divididas de acordo com o local do corpo que atingem em: superficiais, cutâneas e subcutâneas, sistêmicas e oportunistas. sendo as duas últimas, as formas de infecção mais grave. Considerando a importância desses agentes no quadro de infecções fúngicas invasivas (IFI), relacionadas a pacientes imunodeprimidos, temos por definição as micoses oportunistas. Sendo assim, este estudo tem como objetivo verificar em literaturas existentes mais recentes, sobre a presença de infecções fúngicas em pacientes transplantados, quais os principais fungos envolvidos nas IFIs e as principais drogas utilizadas no tratamento. Para isso foram selecionados 15 relatos de casos entre os períodos de 2018 à 2023. De acordo com a pesquisa, em 4 dos 15 relatos, houve infecção fúngica provocada por alguma espécie de *Cryptococcus*, outros 4 dos relatos foram espécies de *Aspergillus*, espécies de *Cândida* foram relatadas em 2 publicações assim como outros gêneros de fungos. As drogas de maior escolha e eficácia, foram o Voriconazol e Anfotericina B lipossomal. Com isso, podemos concluir que se faz necessário um maior investimento em pesquisas e técnicas diagnósticas rápidas, bem como maior conscientização e divulgação de pesquisas e resultados envolvendo o maior risco de infecções fúngicas em pacientes transplantados ou imunocomprometidos.

**Palavras-chave:** Micoses oportunistas. Infecção fúngica invasiva. Pacientes transplantados. Imunossupressão. Voriconazol. Anfotericina B lipossomal.

**ABSTRACT:** Fungal infections can be divided according to where they affect the body: superficial, cutaneous and subcutaneous, systemic and opportunistic. the last two being the most severe forms of infection. Considering the importance of these agents in the context of invasive fungal infections (IFI), related to immunosuppressed patients, we have, by definition, opportunistic mycoses. Therefore, this study aims to verify in more recent existing literature, on the presence of fungal infections in transplant patients, which are the main fungi involved in IFIs and the main drugs used in the treatment. For this, 15 case reports were selected between the periods of 2018 to 2023. According to the research, in 4 of the 15 reports, there was a fungal infection caused by some species of *Cryptococcus*, another 4 of the reports were *Aspergillus* species, *Candida* species were reported in 2 publications as well as other fungal genera. The drugs of greatest choice and efficacy were Voriconazole and Liposomal Amphotericin B. With this, we can conclude that greater investment in research and rapid diagnostic techniques is needed, as well as greater awareness and dissemination of research and results involving the increased risk of fungal infections in transplanted or immunocompromised patients.

**Keywords:** Opportunistic mycoses. Invasive fungal infection. Transplanted patients. Immunosuppression. Voriconazole. Liposomal amphotericin B.

## SUMÁRIO

<b>INTRODUÇÃO</b> .....	7
<b>METODOLOGIA</b> .....	8
<b>RESULTADOS</b> .....	9
<b>DISCUSSÃO</b> .....	10
<b>CONCLUSÃO</b> .....	12
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	13

## LISTA DE GRÁFICOS

<b>Gráfico 1.</b> Agentes infecciosos citados nos relatos de casos selecionados do período de 2018 à 2023. ....	9
---	---

## INTRODUÇÃO

As micoses em geral, nada mais são do que doenças causadas por fungos. Estas, são classificadas de acordo com o local de acometimento em: superficiais, cutâneas e subcutâneas, sistêmicas e oportunistas. Sendo as últimas, as formas mais graves de acometimento e apresentam a maior taxa de mortalidade (DE MATOS et al., 2020).

As micoses oportunistas geralmente não acometem indivíduos com sistema imune íntegro. Porém, são patogênicos em indivíduos com determinadas comorbidades, debilitados, sob o uso de antibióticos de amplo espectro e indivíduos imunossuprimidos, sendo capazes de se disseminar para vários órgãos, causando o que chamamos de infecção fúngica invasiva (IFI). A IFI é uma patologia, cujo diagnóstico depende de fatores relacionados ao hospedeiro, manifestações clínicas e fatores microbiológicos (FERRARESE et al., 2020; GABRIELA DEBERALDINI; LEANDRO DOS SANTOS, 2021)

Frente a isso, pacientes transplantados passam por uma dessensibilização por meio de imunossupressores, para que o próprio sistema imune não rejeite o órgão. O uso desses medicamentos reduz a resposta imune do receptor, deixando o paciente susceptível às infecções oportunistas invasivas (BARROS RODRIGUES; ALMEIDA GUIMARÃES; MARTINS MELO FONTENELE, 2017; SILVA; CALLERA; LEÃO, 2023).

De acordo com alguns estudos, grande parte das IFIs são causadas por 3 gêneros de fungos são principais: *Cândida* sp, *Cryptococcus* sp e *Aspergillus* sp (GABRIELA DEBERALDINI; LEANDRO DOS SANTOS, 2021).

Este estudo teve por objetivo geral, verificar em literaturas existentes mais recentes, sobre a presença de infecções fúngicas em pacientes transplantados. Como objetivo específico, foi avaliado quais os principais fungos envolvidos nas infecções invasivas e as principais drogas utilizadas no tratamento.

## **METODOLOGIA**

Este estudo foi feito no formato de revisão de literatura integrativa, a qual proporciona uma revisão de teorias e análises, definição de conceitos, levantamento e combinação de dados. Para tal, foram avaliados diversos artigos de revisão, de revistas e jornais científicos, bem como 15 relatos de casos. Os dados foram obtidos por meio das plataformas PubMed (National Center for Biotechnology Information (NCBI), SciELO (Scientific Electronic Library Online) e no Portal de Periódicos da Capes. Os artigos foram selecionados de acordo com o as seguintes descrições: infecção fúngica, micoses e infecções fúngicas invasivas em transplantados. Foram utilizados artigos publicados entre 2018 e 2023, cujo teor abordasse infecção fúngica invasiva em pacientes que realizaram qualquer tipo de transplante. Para apresentação deste artigo foram utilizados artigos científicos de revisão e relatos de caso. Os artigos foram selecionados após leitura e resumo, obedecendo os critérios de pesquisa citados anteriormente.

## RESULTADOS

O estudo foi realizado com base em 15 artigos, sendo todos relatos de casos de pacientes que passaram por qualquer tipo de transplante, entre os períodos de 2018 à 2023. De acordo com a pesquisa, em 4 dos 15 relatos, houve infecção fúngica provocada por alguma espécie de *Cryptococcus*, sendo os sítios de infecção coração, pulmão, fígado ou disseminada. O outro fungo mais observado, também em 4 dos relatos foram espécies de *Aspergillus*, cujo principal sitio de infecção, mas não o único, foi o pulmão. Espécies de *Cândida* foram relatadas em 2 publicações, assim como outros gêneros de fungos, apresentados no Gráfico 1. Além dos pulmões, boa parte dos pacientes sofreu infecção nos rins e/ou generalizada para os demais órgãos.

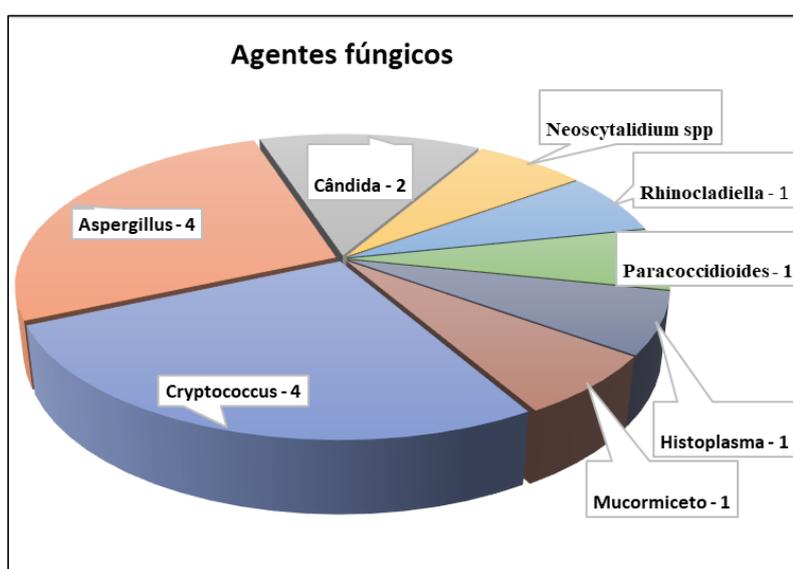


Gráfico 1. Agentes infecciosos citados nos relatos de casos selecionados do período de 2018 à 2023.

O tratamento de maior escolha, aparecendo em 10 dos 15 relatos foi o Voriconazol e caspofungina mas, na maioria dos casos não surtiram efeito. Sendo assim, foram substituídos pela Anfotericina B lipossomal. Outros medicamentos foram citados como antibióticos, fluconazol, micafungina, itraconazol, izavuconazol e posaconazol. Em cinco dos casos foi feita terapia antifúngica dupla, sendo a Anfotericina B lipossomal combinada com outro antifúngico. Vale ressaltar também, que as terapêuticas iniciais eram escolhidas de acordo com o nível de toxicidade permitida a cada caso, a concentração inibitória mínima e/ou adaptados a cada realidade de paciente, uma vez que estes eram avaliados conforme outras comorbidades apresentadas e “se” apresentadas, ou até mesmo o tipo de transplante realizado.

Na maior parte dos relatos em que os pacientes obtiveram cura, a Anfotericina B lipossomal sozinha ou conjugada a outro antifúngico foi o tratamento o qual surtiu efeito. Dentre os relatos, 8 obtiveram sucesso na terapêutica e evoluíram para cura, uma vez que os pacientes fizeram acompanhamento para avaliação da melhora e regressão da infecção. Em 6 dos relatos, o tratamento teve início tardiamente ou o paciente não foi responsivo à nenhuma das tentativas terapêuticas e evoluíram para óbito.

## DISCUSSÃO

Neste estudo foi observado que a maior parte das infecções fúngicas, foram causadas por fungos dos gêneros *Aspergillus*, *Cryptococcus* e *Cândida*, como os maiores causadores de infecções oportunistas em pacientes transplantados.

Fungos do gênero *Aspergillus* estão associados à altos níveis de mortalidade, sendo uma das maiores causas de infecção fúngica invasiva (IFI) em pacientes transplantados. Ele infecta principalmente os pulmões, mas também pode ser encontrado no tecido ósseo ou, como observado nas literaturas analisadas, disseminar-se para os demais órgãos, evoluindo para uma sepse (AÏT-AMMAR et al., 2018; JU et al., 2009; ZBINDEN et al., 2012)

O outro gênero mais observado neste estudo, foi o *Cryptococcus*. Este fungo é encontrado no meio ambiente e possui dentre os fatores de virulência a presença de uma cápsula que o envolve, com a função de proteção contra estresse, desidratação, fagocitose e etc. Duas espécies são associadas às infecções em humanos: *Cryptococcus neoformans*, com maior incidência em IFIs em imunossuprimidos, e *Cryptococcus gatti*, com menor incidência, mas não menos importante. Seu principal sítio de infecção é o pulmão, mas pode se disseminar para o cérebro, coração e linfonodos (EL HELOU; HELLINGER, 2019; SAUCEDO-CRESPO et al., 2020; ZARAGOZA, 2019).

As infecções por *Candida* foram as menos observadas quando comparadas aos gêneros *Cryptococcus* e *Aspergillus*. De acordo com estudos, as infecções invasivas por *Candida* são comuns em pacientes no âmbito hospitalar, uma vez que estão com o sistema imunológico debilitado e a principal causa de endocardite. Sua resistência a antifúngicos graças a produção de biofilme e outros fatores de virulência, apesar de não ser uma questão nova, ainda é uma das dificuldades em seu tratamento (MBA; NWEZE, 2020).

Para o tratamento das IFIs, os dois fármacos mais utilizados e que obtiveram eficácia foram o voriconazol e a Anfotericina B lipossomal. O voriconazol é um fármaco do grupo dos triazóis, e seu princípio ativo consiste na inibição de enzimas do citocromo p450, interferindo na síntese de ergosterol, componente importante para integridade da membrana fúngica (KATZUNG; TREVOR, 2015; MAERTENS et al., 2021)

Já a anfotericina B lipossomal, pertence à classe dos polienos macrolídeos e é basicamente insolúvel em água. É um fármaco reformulado da Anfotericina B comum, tendo como diferencial o lipossoma, que são vesículas compostas por uma ou mais camadas fosfolipídicas, que ajudam a transportar os fármacos e impedem sua metabolização antes de atingirem o tecido alvo. Esse diferencial ajudou a reduzir os efeitos nefrotóxicos da Anfotecina B comum, diminuindo a possibilidade da mesma de atingir tecidos saudáveis. Seu princípio ativo se baseia na capacidade de se ligar ao ergosterol presente na membrana fúngica, alterando sua permeabilidade por meio da formação de poros. Esses poros permitem a saída e entrada de íons e macromoléculas, levando à morte celular (BATISTA; CARVALHO; MAGALHÃES, 2007; ODYSSEOS et al., 2022; SUBERVIOLA, 2021).

O diagnóstico dessas infecções é dificultado devido a presença de sintomas inespecíficos que, por muitas vezes são confundidos com infecções bacterianas, e portanto, tratados inicialmente com antibióticos. A instalação e curso da doença são influenciados também pela dose dos imunossupressores, bem como a presença de outras comorbidades, como por exemplo diabetes mellitus.

Nesta revisão, observou-se que os agentes predominantes foram do gênero *Cryptococcus* e *Aspergillus*, sendo o sítio de infecção bastante variado, no entanto o mais citado foi o pulmão. Também foi possível observar que os principais medicamentos escolhidos na terapêutica foram Voriconazol e Antotericina B lipossomal sozinha ou combinada a outro antifúngico.

## **CONCLUSÃO**

Foi possível observar através dessa revisão, o risco que essas infecções podem apresentar aos pacientes transplantados, uma vez que, em 6 de 15 relatos, os pacientes evoluíram para óbito devido resistência ou dificuldade diagnóstica. Diante disso, se faz necessário um maior investimento em pesquisas e técnicas diagnósticas rápidas, bem como maior conscientização e divulgação de pesquisas e resultados envolvendo o maior risco de infecções fúngicas em pacientes transplantados ou imunocomprometidos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AIT-AMMAR, N. et al. *Aspergillus pseudodeflectus*: a new human pathogen in liver transplant patients. **BMC Infectious Diseases**, v. 18, n. 1, 12 dez. 2018.
- AL OTAIBI, T. M. et al. Disseminated *Rhinocladiella mackenziei* infection in a kidney transplant recipient: A case report and literature review. **Journal of Medical Mycology**, v. 31, n. 4, dez. 2021.
- ALAMRI, M. et al. Invasive fungal infection of the brain caused by *Neoscytalidium dimidiatum* in a post-renal transplant patient: A case report. **Medical Mycology Case Reports**, v. 34, p. 27–31, dez. 2021.
- BARROS RODRIGUES, W.; ALMEIDA GUIMARÃES, T.; MARTINS MELO FONTENELE, a. Infecções fúngicas em transplantados renais: uma revisão integrativa. **Revista de Pesquisa em Saúde**, p. 119–123, 2017.
- BATISTA, C. M.; CARVALHO, C. M. B. DE; MAGALHÃES, N. S. S. Lipossomas e suas aplicações terapêuticas: estado da arte. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 43, n. 2, p. 167–179, jun. 2007.
- DE MATOS, M. P. et al. Análises retrospectivas de mortalidade por micoses: artigo de revisão. **Revista Referências em Saúde da Faculdade Estácio de Sá de Goiás- RRS-FESGO**, v. 03, n. 1, p. 100–105, 2020.
- DÍAZ-RAMÍREZ, G. S. et al. Disseminated Cryptococcosis After Liver Transplant: A Case Report. **Experimental and Clinical Transplantation**, v. 18, n. 3, p. 402–406, jun. 2020.
- EL HELOU, G.; HELLINGER, W. *Cryptococcus neoformans* pericarditis in a lung transplant recipient: Case report, literature review and pearls. **Transplant Infectious Disease**, v. 21, n. 5, 18 out. 2019.
- FERRARESE, A. et al. Invasive fungal infection before and after liver transplantation. **World Journal of Gastroenterology**, v. 26, n. 47, p. 7485–7496, 21 dez. 2020.
- FERREIRA, G. DE S. A. et al. Colonic Infection by *Histoplasma capsulatum* in a Liver Transplant Patient: A Case Report. **Transplantation Proceedings**, v. 52, n. 5, p. 1413–1416, jun. 2020.
- GABRIELA DEBERALDINI, M.; LEANDRO DOS SANTOS, J. Infecções Fúngicas Invasivas: Aspectos Gerais e Tratamento. **ULAKES Journal of Medicine. Deberaldini and Santos. ULAKES J Med.** v, v. 1, n. 3, p. 209–221, 2021.
- JU, M. K. et al. Invasive Pulmonary Aspergillosis After Solid Organ Transplantation: Diagnosis and Treatment Based on 28 Years of Transplantation Experience. **Transplantation Proceedings**, v. 41, n. 1, p. 375–378, jan. 2009.
- KATZUNG, B. G.; TREVOR, A. J. **FARMACOLOGIA BÁSICA E CLÍNICA**. [s.l: s.n.]. v. 13ª edição
- MAERTENS, J. A. et al. Posaconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive aspergillosis: a phase 3, randomised, controlled, non-inferiority trial. **The Lancet**, v. 397, p. 499–509, fev. 2021.

- MBA, I. E.; NWEZE, E. I. Mechanism of *Candida* pathogenesis: revisiting the vital drivers. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, v. 39, n. 10, 6 out. 2020.
- MULTANI, A.; SUBRAMANIAN, A. K.; LIU, A. Y. Successful eradication of chronic symptomatic *Candida krusei* urinary tract infection with increased dose micafungin in a liver and kidney transplant recipient: Case report and review of the literature. **Transplant Infectious Disease**, v. 21, n. 4, 3 ago. 2019.
- ODYSSEOS, G. et al. Isavuconazole and Liposomal Amphotericin B as Successful Combination Therapy of Refractory Invasive Candidiasis in a Liver Transplant Recipient: A Case Report and Literature Review. **Mycopathologia**, v. 187, n. 1, p. 113–120, 31 fev. 2022.
- PEÇANHA-PIETROBOM, P. M. et al. Case Report: Paracoccidioidomycosis in Solid Organ Transplantation: Disseminated Disease in a Liver Recipient and Literature Review. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 101, n. 5, p. 1100–1106, 6 nov. 2019.
- PENG, H. et al. Severe Gastric Mycormycosis Infection Followed by Cytomegalovirus Pneumonia in a Renal Transplant Recipient: A Case Report and Concise Review of the Literature. **Transplantation Proceedings**, v. 51, n. 2, p. 556–560, mar. 2019.
- RAMÍREZ, P.; GARNACHO-MONTERO, J. Aspergilosis invasiva en el paciente crítico. **Revista Iberoamericana de Micología**, v. 35, n. 4, p. 210–216, out. 2018.
- SADEGHI BOOGAR, S. et al. Early cryptococcosis infection in a liver transplant patient: A case report. **Clinical Case Reports**, v. 11, n. 7, 17 jul. 2023.
- SAUCEDO-CRESPO, H. et al. Early Cardiopulmonary *Cryptococcus neoformans* Infection After Liver Transplant: A Case Report. **Transplantation Proceedings**, v. 52, n. 9, nov. 2020.
- SILVA, M. A. M.; CALLERA, F.; LEÃO, M. V. P. Profilaxia de Infecções Fúngicas em Pacientes Transplantados: O que Mudou nos Últimos Anos? **Brazilian Journal of Transplantation**, v. 26, n. 1, 25 jan. 2023.
- SMOLOVIC, B. et al. Renal aspergillosis in a liver transplant patient: A case report and review of literature. **World Journal of Clinical Cases**, v. 6, n. 16, p. 1155–1159, 26 dez. 2018.
- STEINBRINK, J. M.; MICELI, M. H. Mucormycosis. **Infectious Disease Clinics of North America**, v. 35, n. 2, p. 435–452, jun. 2021.
- SUBERVIOLA, B. Seguridad clínica de la anfotericina B liposomal. **Revista Iberoamericana de Micología**, v. 38, n. 2, p. 56–60, abr. 2021.
- VULSTEKE, J.; DEEREN, D. Cutaneous mucormycosis. **Transplant Infectious Disease**, v. 21, n. 2, 4 abr. 2019.
- ZARAGOZA, O. Basic principles of the virulence of *Cryptococcus*. **Virulence**, v. 10, n. 1, p. 490–501, 1 jan. 2019.
- ZBINDEN, A. et al. Fatal outcome after heart transplantation caused by *Aspergillus lentulus*. **Transplant Infectious Disease**, v. 14, n. 5, out. 2012.