



REVISTA ELETRÔNICA

# Acervo MÉDICO

ISSN 2764-0485

## Infecções fúngicas em pacientes transplantados renais

Fungal infections in kidney transplant patients

Infecciones fúngicas en pacientes con transplante renal

João Victor Almeida Azevedo Eccard<sup>1</sup>, Caroline Augusto Lopes<sup>1</sup>, Leonardo Luiz Gama<sup>1</sup>, Aline Trovão Queiroz<sup>1</sup>.

### RESUMO

**Objetivo:** Analisar a literatura existente acerca das infecções fúngicas que acometem pacientes após um transplante renal. **Métodos:** A abordagem metodológica deste trabalho se propôs a um levantamento literário de abordagem qualitativa e descritiva por meio de uma revisão integrativa nas bases de dados National Library of Medicine (Pubmed), SciELO e LILACS. Os descritores utilizados foram "fungal infection" e "kidney transplant" utilizando o operador booleano "AND". Os critérios de inclusão foram estudos do tipo ensaio clínico, estudo observacional, estudo clínico randomizado controlado e relato de caso nos últimos cinco anos (2017 a 2022). **Resultados:** A partir dos critérios estabelecidos, encontrou-se 24 artigos, dos quais 16 são constituídos por relatos de casos, 5 por série de caso e 3 por estudos observacionais. Observou-se que os principais fungos citados foram dos gêneros *Cryptococcus*, *Pneumocystis*, *Candida* e *Aspergillus*, o sítio pulmonar e o sistema nervoso central foram os mais acometidos e os corticoides e inibidores da calcineurina os medicamentos mais utilizados. **Considerações finais:** Dessa forma, foi observado que com a terapia imunossupressora utilizada por pacientes pós transplantados renais, tais receptores estão suscetíveis ao desenvolvimento de infecções fúngicas, devendo ser considerado uma gama de etiologias, apresentações e desfechos próprios desse tipo de infecção.

**Palavras-chave:** Infecções fúngicas invasivas, Infecções oportunistas, Transplante de rim.

### ABSTRACT

**Objective:** To analyze the existing literature on fungal infections that affect patients after kidney transplantation. **Methods:** The methodological approach of this work proposed a literary survey with a qualitative and descriptive approach through an integrative review in the National Library of Medicine (Pubmed), SciELO and LILACS databases. The descriptors used were "fungal infection" and "kidney transplant" using the Boolean operator "AND". Inclusion criteria were clinical trial, observational study, randomized controlled clinical study and case report in the last five years (2017 to 2022). **Results:** From the established criteria, 24 articles were found, of which 16 are constituted by case reports, 5 by case series and 3 by observational studies. It was observed that the main fungi mentioned were of the genera *Cryptococcus*, *Pneumocystis*, *Candida* and *Aspergillus*, the pulmonary site and the central nervous system were the most affected and corticoids and calcineurin inhibitors were the most used drugs. **Final considerations:** Thus, it was observed that with the immunosuppressive therapy used by patients after kidney transplantation, such recipients are susceptible to the development of fungal infections and a range of etiologies, presentations and outcomes typical of this type of infection should be considered.

**Keywords:** Invasive fungal infections, Opportunistic infections, Kidney transplantation.

<sup>1</sup> Universidade de Vassouras (UV), Vassouras – RJ.

## RESUMEN

**Objetivo:** Analizar la literatura existente sobre las infecciones fúngicas que afectan a los pacientes tras el trasplante renal. **Métodos:** El enfoque metodológico de este trabajo planteó un levantamiento literario con enfoque cualitativo y descriptivo a través de una revisión integradora en las bases de datos de la Biblioteca Nacional de Medicina (Pubmed), SciELO y LILACS. Los descriptores utilizados fueron "infección fúngica" y "trasplante renal" mediante el operador booleano "AND". Los criterios de inclusión fueron ensayo clínico, estudio observacional, estudio clínico controlado aleatorizado y reporte de caso en los últimos cinco años (2017 a 2022). **Resultados:** En base a los criterios establecidos se encontraron 24 artículos, de los cuales 16 fueron reportes de casos, 5 series de casos y 3 estudios observacionales. Se observó que los principales hongos mencionados fueron de los géneros *Cryptococcus*, *Pneumocystis*, *Candida* y *Aspergillus*, el sitio pulmonar y el sistema nervioso central fueron los más afectados y los corticoides e inhibidores de la calcineurina fueron los fármacos más utilizados. **Consideraciones finales:** Así, se observó que con la terapia inmunosupresora utilizada por los pacientes postransplantados renales, estos receptores son susceptibles al desarrollo de infecciones fúngicas, debiendo considerarse una gama de etiologías, presentaciones y desenlaces típicos de este tipo de infecciones.

**Palabras clave:** Infecciones fúngicas invasivas, Infecciones oportunistas, Transplante de riñón.

## INTRODUÇÃO

Os rins são órgãos localizados no retroperitônio e encontrados entre os processos transversos de T12 e L3. Tais órgãos são compostos por unidades funcionais – os nefrônios – que totalizam cerca de 2 milhões de unidades em cada rim. Dentre as diversas ações realizadas pelos rins, pode-se incluir a excreção de metabólitos, como amônia e ureia, a regulação de eletrólitos e o equilíbrio do Ph. Além disso, possuem importância fundamental na manutenção da pressão arterial e do volume intra-arterial por meio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SORIANO RM, et al., 2022). O processo para a produção da urina é chamado de filtração glomerular. A taxa de filtração glomerular (TFG) corresponde ao volume do filtrado em um minuto. Uma taxa de TFG normal é cerca de 120 a 125 ml por minuto (STEVENS PE, et al., 2013).

A presença de uma taxa de filtração glomerular inferior a 60 ml/min por 1,73m<sup>2</sup> ou a presença de uma lesão renal, ambos persistentes por mais de três meses, definem a doença renal crônica (DRC), segundo as diretrizes da Doença Renal: Melhorando Resultados Globais (KDIGO) (STEVENS PE, et al., 2013).

O mapeamento usado para classificar a DRC em cinco estágios pelo KDIGO utiliza a TFG e a albuminúria (STEVENS PE, et al., 2013). Tal classificação permite direcionar os tratamentos de acordo com o estágio de doença. Nos estágios 1, 2 e 3 são utilizadas medidas conservadoras, que consistem em controlar os fatores de risco para evitar a progressão da doença renal crônica, de eventos cardiovasculares e hospitalização. Os pacientes que já estão no nível 4 da DRC possuem uma TFG menor que 30 ml/min por 1,73m<sup>2</sup> e devem ser instruídos sobre a insuficiência renal e as opções de tratamento disponíveis, considerando inclusive o transplante.

Destaca-se que há um benefício claro dos pacientes que realizam o transplante renal em relação aos que permanecem em diálise. A maior parte dos pacientes com insuficiência renal terminal possuem outras comorbidades concomitantes, tais como cardiovasculares, hematológicas, pulmonares e infecções. Nesse sentido, o paciente requer avaliações interdisciplinares para estar apto a cirurgia do transplante e tolerar a imunossupressão necessária ao tratamento (ABRAMYAN S e HANLON M, 2022).

Para prevenir a rejeição aguda durante o período pós transplante precoce são utilizados imunossupressores na terapia de indução, tais como a globulina antimimócito e o basilixamb. Na terapia de manutenção, o tratamento padrão é feito a partir dos inibidores da calcineurina (ciclosporina e tacrolimus). Tais medicamentos ligam-se a imunofilinas dentro da célula e com isso atuam reduzindo a transcrição de IL-2 e produção das células T. Outra droga utilizada tanto na terapia de indução quanto na de manutenção é o corticosteróide, atuando na atividade anti-inflamatória e imunossupressora por meio de efeitos genômicos diretos e indiretos e também por mecanismos não genômicos (CLAEYS E e VERMEIRE K, 2019).

As infecções podem ser classificadas como as do primeiro mês, do primeiro ao sexto e as do sexto mês. No primeiro mês, as infecções geralmente estão relacionadas as complicações da cirurgia e hospitalares. Durante o primeiro ao sexto mês, as infecções oportunistas são prováveis devido a imunossupressão neste período. Após o sexto mês com a imunossupressão diminuída em parte dos casos, as infecções comunitárias são relevantes (NAMBIAR P, et al., 2018).

Pacientes receptores de transplantes geralmente apresentam um quadro sintomático vago e os laboratórios precocemente solicitados podem ser normais. Devido a isso, é necessário um alto índice de suspeição para o diagnóstico. A presença de febre persistente apesar de uso de antibióticos de amplo espectro por mais de 6 dias, episódios febris intermitentes ou infiltrados pulmonares durante o tratamento com antibióticos podem indicar uma infecção fúngica (KHAN A, et al., 2015).

A partir da imunossupressão, os receptores de transplante renal estão suscetíveis a diversas infecções. (AUGUSTINE J, 2018). Cerca de cinco por cento de todas as infecções nos receptores de transplante renal são de etiologia fúngica.

Dentre os fungos mais comuns, se destacam a candidíase, aspergilose e criptococose. A média de tempo para o início dessas infecções após o transplante depende do agente causador, sendo aproximadamente de 103 dias para a cândida, 184 dias para a aspergilose e 575 dias para a criptococose (KHAN A, et al., 2015).

Desta forma, dada a relevância da temática, esse estudo teve como objetivo analisar os agentes, os medicamentos imunossupressores utilizados pelos pacientes transplantados renais, os sítios de infecção, o tempo após o transplante e os seus respectivos desfechos. A partir disso, busca-se entender melhor as nuances da relação entre o transplante renal e a infecção fúngica.

## MÉTODOS

Trata-se de um estudo qualitativo, retrospectivo e transversal com o objetivo de levantar informações necessárias para a formação de uma revisão de caráter integrativo. Os levantamentos literários utilizados para a revisão foram feitos por meio das bases de dados da National Library of Medicine (Pubmed), SciELO e LILACS. A busca dos artigos foi realizada mediante o uso dos descritores “fungal infection”, “kidney transplant”, utilizando o operador booleano “AND”.

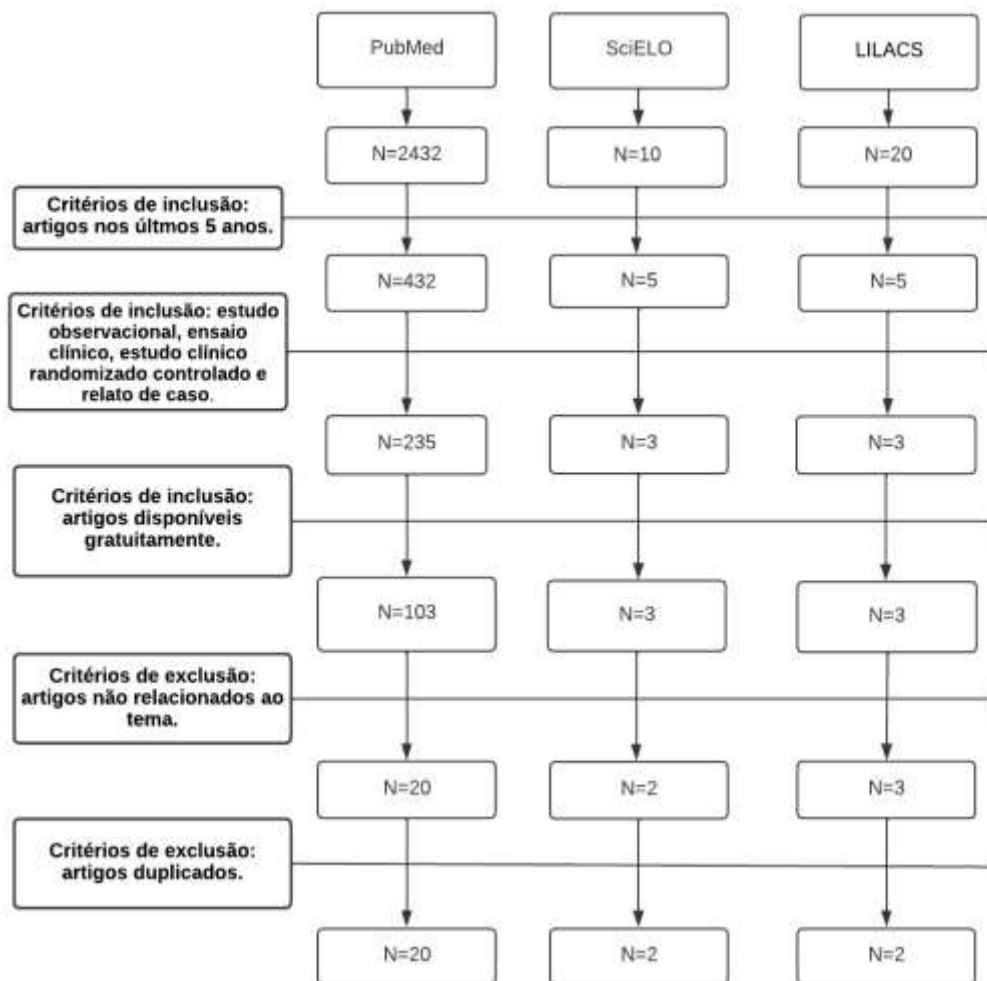
A revisão literária foi realizada seguindo as seguintes etapas: designação do tema; definição dos parâmetros de elegibilidade; caracterização dos critérios de inclusão e exclusão; análise das publicações nas bases de dados; exame das informações obtidas; análise dos estudos encontrados e exposição dos resultados.

A inclusão dos artigos selecionou os trabalhos produzidos nos últimos 5 anos (2017-2022), cujos estudos eram do tipo estudo observacional, ensaio clínico, estudo clínico randomizado controlado e relato de caso. Foram excluídos artigos que descreviam a infecção fúngica em pacientes pós transplantado de órgãos não unicamente renais, tais como pulmão e gástrico. Também foram excluídos relatos de caso de pacientes com doenças agudas associadas como SARS-CoV-2.

## RESULTADOS

A partir da busca inicial foram originados 2462 artigos. Do total, 2432 artigos são da base de dados PubMed, 10 artigos do SciELO e outros 20 artigos do LILACS. De acordo com os critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 20 artigos na base de dados PubMed, 2 artigos no SciELO e outros 2 no LILACS. Salienta-se que um artigo foi encontrado tanto na plataforma Scielo quanto na Lilacs, sendo assim removido pelo segundo critério de exclusão, conforme a (**Figura 1**) abaixo.

**Figura 1** – Fluxograma na identificação e seleção dos artigos selecionados nas bases de dados PubMed, SciELO e LILACS.



**Nota:** \*N: número de artigos. **Fonte:** Eccard JVAA, et al., 2024.

Dentre os 24 artigos selecionados, 16 artigos são constituídos por relatos de caso, 5 por série de caso e 3 por estudos observacionais. As informações dos artigos foram selecionadas para o preenchimento dos **Quadros 1, 2 e 3**. Tal divisão considera o **Quadro 1** como os relatos de casos, o **Quadro 2** para as séries de casos e o **Quadro 3** para os estudos observacionais. No **Quadro 1** e no **Quadro 2** foram selecionadas as informações quanto ao autor e o ano, agente etiológico, o sítio de acometimento, tempo após o transplante (TT), imunossuppressores de manutenção, tratamento e desfechos e a conclusão.

Já no **quadro 3** as informações foram agrupadas conforme o autor e o ano, objetivo, número de pacientes (N), agente etiológico, tempo após o transplante, imunossuppressores de manutenção e os resultados. Em relação aos 16 relatos de casos apresentados pelo **Quadro 1**, a infecção fúngica mais prevalente foi a criptocócica, presente em cinco relatos, seguida de *Pneumocystis jirovecii* e do gênero *Cândida*, ambos com dois relatos. Também foram encontrados *Alternaria* (1), *Acrophialophora* (1), *Aspergillus* (1), *Kirschsteinioteliales* (1), *Histoplasma* (1), *Zigomicetos* (1), *Arthroderma* (1). O acometimento pulmonar foi o sítio de acometimento mais descrito, presente em 7 casos. Também foram relatados infecções em membros inferiores, corrente sanguínea, pele, marca passo cardíaco, cólon e rim. Dos medicamentos imunossuppressores destacam-se a presença dos inibidores da calcineurina (ciclosporina e tacrolimus) em 9 relatos, os corticosteroides em 10 relatos e o micofenolato em 8 relatos. A média do tempo que levou para a infecção ocorrer após o transplante foi de 3,9 anos, considerando o tempo dos 13 relatos com TT (tempo após o transplante) disponíveis no **Quadro 1**.

**Quadro 1** - Caracterização dos artigos conforme ano de publicação, agente etiológico, sítio de acometimento, tempo após o transplante, imunossupressão, tratamento e desfecho e conclusão.

Autor/ano	Agente etiológico	Acometimento	TT:	Imunossupressão	Tratamento e desfecho	Conclusão
Kodati R, et al. (2020)	<i>Pneumocystis jirovecii</i>	Pulmão	6 meses	Tacrolimus; Micofenolato de sódio; Prednisona	Sulfametoxazol-trimetropim; Cura	Um quadro de pneumonia em organização foi associado a uma infecção fúngica em paciente pós transplante renal.
Li K, et al. (2021)	<i>Cryptococcus neoformans</i>	Pulmão SNC	14 anos	Prednisona; Ciclosporina; Micofenolato de mofetil.	Anfotericina B; Flucitosina; Fluconazol.	Relatar caso de infecção fúngica invasiva em paciente submetido a transplante renal e com terapia imunossupressora estável.
Varnas D, Jankauskiene A. (2021)	<i>Pneumocystis jirovecii</i>	Pulmão	13 meses	---	Sulfametoxazol-trimetropim. Fluconazol; Cura.	A apresentação do <i>Pneumocystis jirovecii</i> foi incomum, já que o paciente não tinha fatores de risco e apresentou a infecção após mais de um ano pós transplante.
El Helou G, et al. (2018)	<i>Alternaria spp gallopava</i> e.	Joelho Pulmão	14 meses	Tacrolimus, micofenolato de mofetil e prednisona	Voriconazol Complexo lipídico de anfotericina B; Óbito	Fungos demáceos causam um amplo espectro de doenças, principalmente em pacientes imunocomprometidos e transplantados.
Modlin CE, et al. (2020)	<i>Acrophialophora levis</i>	SNC	9 meses	Micofenolato tacrolimus e prednisona .	Voriconazol; Cura	É necessário da suspeita clínica para fungos demáceos, inclusive a <i>Acrophialophora</i> no indivíduo comprometido, pois o seu atraso no diagnóstico pode ser fatal.
Trnacevic S, et al. (2018)	<i>Aspergillus</i>	Pulmão		---	Caspofungina; Voriconazol; Lobectomia; Cura.	Destaca-se a importância de fazer o teste de Galactomana em todos os pacientes receptores de transplante de órgãos.
Cho YJ, et al. (2021)	<i>Cryptococcus neoformans</i>	SNC; Perna; Corrente sanguínea.		---	Fluconazol; Flucitosina ; Cura.	A criptococose quando se manifesta clinicamente como massa de tecidos moles pode levar a atrasos diagnósticos, visto que pode ocorrer confusão com tumores.
Guegan H, et al. (2021)	<i>Kirschsteinioteliales (Dothideomycetes)</i> (a atribuição dada a espécie não pode ser confiável por ausência de descrição anterior do fungo).	Pé	2 anos	Tacrolimus Micofenolato de mofetil ; Corticosteroide.	Cirurgia de excisão da lesão; Anfotericina B; Cura.	Uma diversidade de fungos demáceos são responsáveis pela feohifomicose.

Fernandes AR, et al. (2018)	<i>Histoplasma capsulatum</i>	Corrente sanguínea; Pele.	6 anos	Prednisona e Azatioprina.	Fluconazol; Anfotericina B; Óbito.	Pacientes que foram transplantados possuem maior vulnerabilidade a doenças raras e a histoplasmose semelhante a sepse faz parte desse grupo.
Hebert J, et al. (2021)	<i>Candida parapsilosis</i>	Marca passo cardíaco.	---	Tacrolimus; Micofenolato de mofetila.	Caspofungina; Anfotericina B; Flucitosina; Fluconazol; Cura.	Nos casos de sepse em imunossuprimidos a suspeita de infecção fúngica é necessária.
Ajmal S, et al. (2018)	<i>Cryptococcus neoformans</i>	Tecidos moles.	7 meses	Tacrolimus; Prednisona; Ácido micofenólico.	Anfotericina B; liposomal; Flucitosina. Fluconazol; Cura.	Devem ser consideradas causas criptococcócicas na infecção aguda de tecidos moles, principalmente em pacientes transplantados.
Busbait S, et al. (2020)	<i>Zigomicetos</i>	Cólon	11 anos	---	Fluconazol; Anfotericina B; Óbito.	Em pacientes com fatores de risco, como o transplante renal, o diagnóstico diferencial de mucormicose invasiva é importante.
Muranda AZ, et al. (2018)	<i>Criptocococco</i>	Rim transplantado	10 anos	Tacromlimus, Micofenolato de mofetil; Prednisona.	Fluconazol; Óbito.	Relatou-se o primeiro relato de um criptococoma em órgão transplantado.
Gough S, et al. (2022)	<i>Cryptococcus neoformanse</i>	Corrente sanguínea; SNC; Pulmão	3 anos	Prednisona; Everolimus; Belatacept.	Anfotericina B; Flucitosina; Fluconazol; Cura.	A hipotensão ortostática pode ser um sintoma inicial da criptococose. Propoe-se diminuir o limiar de suspeita clinica em pacientes receptores de transplante.
Belda Junior W, Criado PR (2020)	<i>Arthroderma gypseum</i>	Tornozelo	4 meses	Azatioprina; Ciclosporina; Prednisona.	Itraconazol; Terbinafina; Cura.	Atentar-se a presença de infecções atípicas causadas por dermatófitos em pacientes imunocomprometidos.
Gil TA, et al. (2019)	<i>Cândida albicans</i>	Pulmão; Braço direito	6 meses	Anfotericina B.	Terapia cirúrgica da lesão no membro superior direito; Cura.	A disseminação visceral de um micetoma em um paciente pós transplantado renal deve ser considerada, por ser de mal prognóstico nesses pacientes.

**Nota:** \*SNC: sistema nervoso central.; TT: tempo após o transplante.; Parte das informações necessárias ao preenchimento do quadro não foram encontradas ou não foram abordadas de maneira clara e por isso estão representadas por linhas tracejadas.

**Fonte:** Eccard JVAA, et al., 2024.

**Quadro 2** - Caracterização das séries de casos conforme ano de publicação, agente etiológico, sítio de acometimento, tempo após o transplante, imunossupressão, tratamento e desfecho e conclusão.

Autor/ano	Agente etiológico	Acometimento	TT:	Imunossupressão	Tratamento e desfecho	Conclusão
Martin MDR, et al. (2021)	<i>Cryptococcus neoformans/gatti</i> ; <i>Cryptococcus neoformans/gatti</i> .	SNC; SNC.	15 meses 17 meses	Prednisona; Micofenolato Tacrolimus; Prednisona; Micofenolato; Tacrolimu	Anfotericina B; Fluconazol; Óbito. Anfotericina B; Fluconazol; Óbito.	A criptococose deve ser considerada como diagnóstico diferencial quando existem sintomas neurológicos em pacientes receptores de transplante renal
Li T, et al. (2020)	<i>Trichosporon japonicum</i> ; <i>Trichosporon</i> ; <i>japonicum</i> .	Urina; Urina.	2 meses 17 anos	---	Voriconazol; Caspofungina; Cura. Voriconazol; Caspofungina; Óbito.	Relatou-se dois casos de infecção urinária causada por <i>T.japonicum</i> resistentes ao fluconazol em pacientes pós transplataados renais.
Amirali MH, et al. (2020)	<i>Sporothrix schenkii</i> ; <i>Sporothrix schenkii</i> .	Braço; SNC.	3 anos 16 anos	Ciclosporina Azatioprina e Prednisona; Tacrolimus; Prednisona; Micofenolato de mofetil.	Itraconazol ; Cura. Anfotericina B desoxicolato e itraconazole; Cura.	A esporotricose é uma infecção fúngica rara, mas que pode estar presente em pacientes que realizaram transplante renal.
Marín FAJ, et al. (2019)	<i>Exophiala xenobiotica</i> ; <i>Exophiala xenobiotica</i>	Mão; Pernas e SNC.	6 anos 3 anos	Prednisona; Tacrolimus; Micofenolato; Ciclosporina; Azatioprina; Metilprednisolona.	Posaconazol; Cura. Itraconazol; Anfotericina; Cura.	Micoses por <i>Exophiala xenobiotica</i> podem apresentar-se de formas localizadas ou sistêmicas em pacientes imunocomprometidos
Hayashida MZ, et al. (2017).	<i>Cryptococcus neoformans</i> ; <i>Cryptococcus spp</i> ; <i>Criptococose</i> ; (diagnóstico histopatológico).	Pernas e SNC; Pernas e SNC; Joelho; Antebraço; Quadril; Perna Coxa; SNC; Pulmão.	1 ano e 3 meses. 3 anos e 8 meses 7 meses	Micofenolato de mofetil; Prednisona; Micofenolato de sódio; Tacrolimus; Prednisona; Azatioprina, Tacrolimus e Prednisona.	Anfotericina B; Fluconazol; Anfotericina B; Fluconazol; Anfotericina B; Flucitosina; Fluconazol.	A criptococose deve ser considerada como diagnóstico diferencial nas lesões que são semelhantes a celulites em pacientes que foram submetidos a transplantes de órgãos sólido

**Nota:** \*SNC: sistema nervoso central.; TT: tempo após o transplante; Parte das informações necessárias ao preenchimento do quadro não foram encontradas ou não foram abordadas de maneira clara e por isso estão representadas por linhas tracejadas.

**Fonte:** Eccard JVAA, et al., 2024.

**Quadro 3** - Caracterização dos estudos observacionais conforme ano de publicação, objetivo, agente etiológico, tempo após o transplante, imunossupressão e resultado.

Autor/ano	Objetivo	(n)	Agente etiológico	Tempo médio do transplante	Imunossupressão	Resultado
Kim JE, et al. (2019)	Analisar o impacto da infecção por PCP no resultado final do transplante renal.	1502	<i>Pneumocystis jirovecci</i>	5,2 meses	---	Dos 1502 pacientes, 68 (4,5%) apresentaram infecção por pneumocystis jirovecci. Os grupos com pneumonia por pneumocystis jirovecci apresentaram maior risco de falha do enxerto.
Fontenele AMM, et al. (2021)	Apresentar as infecções fúngicas em pacientes pós transplantados renais.	9	<i>Criptococcus</i> : 5 pacientes. <i>Aspergilose</i> : 2 pacientes. <i>Candida</i> : 2 pacientes.	---	<i>Criptococcus</i> : Anfotericina B Complexo lipídico ou desoxicolato, Fluconazol. <i>Aspergilose</i> : Anfotericina B Complexo lipídico, Itraconazol <i>Candida</i> : Anfotericina B Complexo lipídico, Fluconazol.	Percebeu-se que dentre os agentes etiológicos das infecções fúngicas predominou o criptococco, apesar da literatura indicar a candidíase e aspergilose como mais comuns.
Gupta KL, et al. (2020)	Acompanhar receptores de transplante renal com infecção fúngica entre 2014 a 2017.	550	<i>Mucormicose</i> : 15 pacientes (26,7%); com acometimento pulmonar em 11. <i>Aspergilose</i> : 13 pacientes (23,6%), com acometimento pulmonar em 12. <i>Pneumocystis jirovecci</i> : 12 pacientes (21,4%), 12 com acometimento pulmonar. <i>Criptococcus</i> : 6 pacientes, 5 com acometimento do SNC. <i>Candida</i> : 4 pacientes, 3 com acometimento de cavidade oral. <i>Histoplasmoses</i> 3 pacientes, 2 com acometimento pulmonar. <i>Feohipomicose</i> 2 pacientes, 1 com acometimento pulmonar e outro do SNC. Etiologia indeterminada: 5 pacientes.	Varição de 25,33 a 23,65 meses.	Inibidores da calcineurina, micofenolato e prednisona formavam a terapia tripla de 52 dos 56 pacientes.	Dos 550 pacientes, 56 desenvolveram infecção fúngica invasiva.

**Nota:** \*(N): número de pacientes; SNC = sistema nervoso central; Parte das informações necessárias ao preenchimento do quadro não foram encontradas ou não foram abordadas de maneira clara e por isso estão representadas por linhas tracejadas.

**Fonte:** Eccard JVAA, et al., 2024.



Nas séries de casos apresentados pelo **Quadro 2**, a infecção criptocócica foi a mais prevalente, sendo relatada em 5 casos. Destaca-se que todas as infecções por criptococos acometeram o sistema nervoso central (SNC). Nesses casos, o tempo médio para as infecções surgirem após o transplante foi de aproximadamente dezenove meses. Os corticosteroides estavam sendo utilizados na terapia de manutenção imunossupressora em todos os pacientes que tiveram seus dados coletados. Os inibidores da calcineurina (tacrolimus e ciclosporinas) também participavam como imunossupressores em 8 pacientes.

Dos oito pacientes com infecção fúngica após o transplante renal, três evoluíram com óbito, sendo dois desses por infecção criptocócica. Nas séries de casos, houve participação de dois pacientes nas quatro primeiras linhas do quadro. Já na última linha do quadro, as informações foram selecionadas de 3 pacientes, conforme mostra o **Quadro 2**.

Em um dos estudos observacionais, foram envolvidos 1502 participantes, na qual considerou somente o *Pneumocystis jirovecii* como agente etiológico. Nesse caso, 68 pacientes apresentaram infecção por *Pneumocystis jirovecii*. Outro estudo destacado na tabela analisou 9 pacientes transplantados renais, identificando o *Criptococo* como o mais prevalente, seguido pela *Aspergilose* e *Candida*, com dois casos cada. O terceiro estudo acompanhou 550 pacientes receptores de transplantes renais, no qual 10% desenvolveram infecção fúngica invasiva. Destaca-se que as infecções por *mucomicose*, *aspergilose* e *pneumocistose* foram os mais descritos nesse estudo. Tais dados estão representados no **Quadro 3**.

## DISCUSSÃO

Os resultados dos artigos revelaram que os agentes etiológicos nas infecções fúngicas em pacientes pós transplantados renais englobavam principalmente os gêneros *Cryptococcus*, *Pneumocystis*, *Cândida* e *Aspergillus*. Apesar dessa revisão mostrar que os *Cryptococcus* foram o agente mais prevalente nos artigos, a infecção criptocócica ocupa a terceira posição entre os gêneros que mais acometem os pacientes pós transplantados renais, após a *candidíase* e a *aspergilose*. Tal observação destaca uma diferença na ordem de prevalência dos agentes etiológicos desse estudo em relação a literatura, todavia, a relevância da *Cândida* e do *Aspergillus* como as principais causas de infecção foi evidenciada (LI K, et al., 2021).

A *criptococose* é uma infecção oportunista causada por fungos do complexo *Cryptococcus neoformans* e *gatti*, com potencial disseminação sistêmica. A infecção geralmente ocorre pela deposição de esporos nos alvéolos pulmonares. Em pacientes imunocompetentes, a resposta imune celular é capaz de reconhecer e fagocitar o agente invasor. Porém, nos indivíduos que possuem o sistema imunológico comprometido a infecção é capaz de se desenvolver e disseminar para outros órgãos, principalmente para o sistema nervoso central, ossos e pele (HAYASHIDA MZ, et al., 2017).

Pela grande predileção pelo sistema nervoso central, tal infecção deve ser considerada como diagnóstico diferencial quando existirem sintomas neurológicos em pacientes pós transplantados renais (MARTIN MDR, et al., 2021). Esse acometimento foi visto nas tabelas, já que a região mais acometida por essa infecção foi no sistema nervoso central. Em relação ao diagnóstico da doença criptocócica, podem ser utilizados meios como a *microscopia*, *cultura de secreções*, *histopatologia* ou *PCR*. (HAYASHIDA MZ, et al., 2017).

Os fatores que resultam em uma resposta imune celular deficiente, como uma contagem de linfócitos TCD4 diminuída ou o uso contínuo de terapias esteroides são fatores de risco para tornar esses pacientes vulneráveis a infecções oportunistas (AJMAL S, et al., 2018).

Devido ao uso regular de corticoides e drogas imunossupressoras, cerca de 3% dos pacientes pós transplantados de órgãos sólidos apresentam infecção criptocócica, com uma média de aproximadamente dois a cinco anos após o transplante. Com o desenvolvimento de uma doença posterior a infecção, a terapia medicamentosa é constituída pela *anfotericina B*, *flucitosina* e o *fluconazol* (MURANDA AZ, et al., 2018).

O *Pneumocystis jirovecii* é um *ascomiceto* responsável por causar infecções oportunistas e que não possui um ciclo de vida conhecido, visto que não pode ser cultivado de forma consistente (KIM JE, et al., 2019). A incidência desse fungo entre os receptores de transplante de órgãos sólidos varia entre 5 a 15% dos pacientes

(GAROF, et al., 2020). Destaca-se que a colonização do sistema respiratório inferior pelo *Pneumocystis* é comum e não necessariamente grave, porém nos pacientes imunodeficientes a pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* é grave e com alta taxa de mortalidade. Para os pacientes que desenvolvem pneumonia, o tratamento é feito com sulfametoxazol e trimetropim (VARNAS D e JANKAUSKIÉNE, 2021).

A candidíase é relacionada comumente aos pacientes imunossuprimidos nos seis primeiros meses de transplante, tendo como espécies mais incidentes a *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. krusei* e *C. glabrata* (FONTENELE AMM, et al., 2021).

Nesse sentido, a candidemia precisa permanecer entre os diagnósticos diferenciais de qualquer paciente de alto risco, como receptores de transplante renal que permanecem com febre apesar do tratamento antimicrobiano.

O diagnóstico de infecção fúngica invasiva pode ser feito através de cultura, porém podem apresentar até 50% de falsos negativos e possuem um tempo de 3 dias ou mais para a obtenção do resultado. Os procedimentos moleculares possuem a vantagem de serem mais rápidos, sensíveis e específicos do que os métodos fenotípicos (GIL TA, et al., 2019). Dentre os sítios de acometimento mais frequentes estão o trato gastrointestinal, sistema respiratório e trato urinário (FONTENELE AMM, et al., 2021).

A aspergilose é uma infecção oportunista que possui uma prevalência de 0,5 a 4% entre os pacientes receptores de transplante renal (GUPTA KL, et al., 2020). A espécie mais comum é o *Aspergillus fumigatus*, que na microscopia se apresenta por conídios com a cabeça aspergilar e em colônias de coloração azul esverdeada na sementeira em agar malte (FONTENELE AMM, et al., 2021).

Para esses pacientes, a taxa de mortalidade nesses pacientes é de 65% a 92% (TRNACEVIC S, et al., 2018). Da mesma forma que o *Pneumocystis jirovecii*, o pulmão também representa o principal sítio de acometimento nesses pacientes (GUPTA KL, et al., 2020). A partir da apresentação de um quadro infeccioso, o voriconazol é utilizado por ter maior eficácia, menos nefrotoxicidade e menor mortalidade em comparação a anfotericina B (TRNACEVIC S, et al., 2018).

Outros agentes etiológicos citados foram *Alternaria* spp El Helou G, et al, (2018), *Acrophialophora levis* (MODLIN CE, et al., 2020), *Kirschsteinietheliales* (GUEGAN H, et al., 2021), *Histoplasma capsulatum* (FERNANDES AR, et al., 2018), *Zigomicetos* (BUSBAIT S, et al., 2020), *Arthroderma gypseum* (BELDA JUNIOR W, CRIADO PR, 2020), *Trichosporon japonicum* (LI T, et al., 2020), *Sporothrix schenckii* (AMIRALI MH, et al., 2020), *Exophiala xenobiotica* (MARÍN FAJ, et al., 2019) e *Feohipomicose* (GUPTA KL, et al., 2020).

Dentre os medicamentos imunossupressores, os medicamentos mais utilizados em receptores de transplantes renais envolvem o esquema com corticosteroides (prednisona), ciclosporinas, tacrolimus, azatioprina e o micofenolato de mofetila (MMF).

Os corticóides são utilizados na indução e também na manutenção da terapia, porém seus efeitos colaterais estão relacionados a Síndrome de Cushing, hiperglicemia, hipertensão e dislipidemia. Já o MMF é frequentemente mais utilizado em relação a azatioprina, mesmo que tenha um custo mais elevado e não tenha evidência de superioridade (CLAEYS E e VERMEIRE K, 2019). No presente estudo, o MMF também foi mais prevalente no esquema de imunossupressão.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

As infecções constituem uma importante causa de internações e óbitos em pacientes receptores de transplante renal. Destaca-se a etiologia fúngica como causa relevante dessas infecções, sendo assim, necessário elevar o índice de suspeita diagnóstica para um possível quadro clínico provocado por fungos. Sabendo do risco que esses pacientes sofrem por um diagnóstico tardio, torna-se relevante um maior investimento e conhecimento dessas infecções por parte dos profissionais que atendem esses doentes, evitando, assim, desfechos desfavoráveis.

## REFERÊNCIAS

1. ABRAMYAN S e HANLON M. *Kidney Transplantation*. PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
2. AJMAL S, et al. Criptococosis multifocal de tejidos blandos en un receptor de trasplante renal: la importancia de sospechar patógenos atípicos en el huésped inmunocomprometido. *Exp Clin Transplant*, 2021; 19(6): 609–612.
3. AMIRALI MH, et al. Sporotrichosis in renal transplant patients: two case reports and a review of the literature. *Journal of Medical Case Reports*, 2020; 26; 14(1).
4. AUGUSTINE J. *Kidney transplant: New opportunities and challenges*. *Cleveland Clinic Journal of medicine*, 2018; 85(2): 138–44.
5. BELDA JUNIOR W, CRIADO PR. Atypical clinical presentation of an *Arthroderma gypseum* infection in a renal transplant recipient. *Magazine of the Institute of Tropical Medicine of São Paulo*, 2020; 62.
6. BUSBAIT S, et al. A Cecal Mucormycosis Mass Mimicking Colon Cancer in a Patient with Renal Transplant: A Case Report and Literature Review. *American Journal of Case Reports*, 2020; 19; 21.
7. CHO YJ, et al. Infección criptocócica que se presenta como absceso de tejidos blandos y artritis: reporte de un caso. *Medicina*, Baltimore, 2021; 100(28).
8. CLAEYS E e VERMEIRE K. Fármacos inmunosupresores en el trasplante de órganos para prevenir el rechazo del aloinjerto: modo de acción y efectos secundarios. *Revista de Ciencias Inmunológicas*, 2019; 3(4): 14–21.
9. EL HELOU G, et al. Infección fúngica doblemente invasiva por mohos dematiáceos en un paciente trasplantado renal. *Informe de caso de BMJ*, 2018.
10. FERNANDES AR, et al. Histoplasmosis tipo sepsis en un paciente trasplantado renal. *J Bras Nefrol*, 2018; 40(1): 95–97.
11. FONTENELE AMM, et al. Perfil de infecciones fúngicas en pacientes trasplantados renales. *Bol micol (Valparaíso En línea)*, 2021; 39–46.
12. GIL TA, et al. Infección fúngica invasiva. *Revista Cubana de Medicina Militar*, 2019; 276-6.
13. GOUGH S, et al. Hipotensión ortostática como presentación inicial de criptococosis diseminada en un receptor de trasplante renal. *IDCases*, 2022; 29.
14. GUEGAN H, et al. Cromoblastomicosis por un hongo dematiáceo inédito en un paciente trasplantado renal. *Microorganismos*, 2021; 9(10): 2139.
15. GUPTA KL, et al. Infección fúngica en paciente postrasplante renal: experiencia en un solo centro. *Indian J Pathol Microbiol*, 2020; 63(4): 587–592.
16. HAYASHIDA MZ, et al. Criptococosis diseminada con lesiones cutáneas: reporte de una serie de casos\*. *An Bras Dermatol*, 2017; 92: 69–72.
17. HERBERT J, et al. Fungemia por *Candida parapsilosis* relacionada con marcapasos en un receptor de trasplante renal inmunosuprimido. *Informe de caso BMJ*, 2021; 14(7).
18. KHAN A, et al. Infecciones fúngicas en pacientes con trasplante renal. *J Clin Med Res*, 2015; 7(6): 371–378.
19. KIM JE, et al. Impacto de la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* en el resultado del trasplante renal. *BMC Nephrol*, 2019; 20: 212.
20. KODATI R, et al. Neumonía organizada secundaria a infección por *Pneumocystis jirovecii* en un receptor de trasplante renal: reporte de un caso y revisión de la literatura. *Lung India* 2020; 37(5): 441–444.
21. LI K, et al. Cryptococcosis disséminée chez une greffée rénale de longue date. *CMAJ*, 2021; 193(16).
22. LiT, et al. Infecciones del tracto urinario por *Trichosporon japonicum* resistente a fluconazol en 2 pacientes trasplantados de riñón y análisis de su homología. *Foro abierto Infect Dis*, 2020; 7(9).
23. MARÍN FRANCO AJ, et al. Evolución clínica de la micosis producida por *Exophiala xenobiotica* en un paciente trasplantado renal en el Hospital Universitario de Burgos. *Revista Colombiana de Nefrología*, 2019; 6(1): 63–68.
24. MARTÍN MDR, et al. Infección criptocócica en trasplante renal: reporte de dos casos y revisión de la literatura. *Rev Esp Quimioter*, 2021; 34(2): 158–161.
25. MODLIN CE, et al. Absceso cerebral por *Acrophialophora levis* en un paciente trasplantado renal: reporte de un caso y revisión de la literatura. *Representante de caso Med Mycol*, 2020; 28: 12–15.
26. MURANDA AZ, et al. Criptococoma de riñón trasplantado en paciente con infección urinaria recurrente: reporte de un caso. *BMC Nephrol*, 2018; 19(1): 94.
27. NAMBIAR P, et al. Infección en Trasplante de Riñón. *Trasplante de Riñón Contemporáneo*, 2018; 307–327.
28. OGOBUIRO I eTUMA F. *Fisiología Renal*. En: *Stat Pearls*. La isla del tesoro (FL): StatPearls Publishing, 2022.
29. SORIANO RM, et al. *Anatomía, Abdomen y Pelvis, Riñones*. En: *Stat Pearls*. Treasure Island (FL): StatPearls, 2022.
30. STEVENS PE e LEVIN A. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guidelines Development Work Group Members*. Evaluación y manejo de la enfermedad renal crónica: sinopsis de la enfermedad renal: mejora de los resultados globales 2012 guía de práctica clínica. *Ann Intern Med.*, 2013; 158(11): 825–830.
31. TRNACEVIC S, et al. Enfoque de tratamiento de la aspergilosis invasiva después del trasplante de riñón. *Arco Med*, 2018; 72(6): 456–458.
32. VARNAS D e JANKAUSKIENÉ A. Pneumonia in a Kidney Transplant Recipient 13 Months after Transplantation: A Case Report and Literature Review. *Acta medica Lituanica*, 2021; 28(1): 5–5.