



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”  
FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU**

**HENRIQUE SABURÓ SHIROMA**

**Paracoccidioidomicose em transplantados renais**

Dissertação apresentada ao programa de Mestrado Profissional em Medicina (MEPAREM) da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, para a obtenção do título de Mestre em Medicina.

**Orientador: Prof. Dr. Ricardo Augusto Monteiro de Barros**

**Almeida**

**Botucatu**

**2021**

**HENRIQUE SABURÓ SHIROMA**

**Paracoccidioidomicose em transplantados renais**

Dissertação apresentada ao programa de Mestrado Profissional em Medicina (MEPAREM) da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, para a obtenção do título de Mestre em Medicina.

**Orientador: Prof. Dr. Ricardo Augusto Monteiro de Barros Almeida**

**Botucatu**

**2021**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.  
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP  
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Shiroma, Henrique Saburó.

Paracoccidioidomicose em transplantados renais / Henrique Saburó Shiroma. - Botucatu, 2021

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Ricardo Augusto Monteiro de Barros Almeida  
Capes: 40101096

1. Paracoccidioidomicose. 2. Transplante de rins.  
3. Imunossupressão. 4. Fatores epidemiológicos.

Palavras-chave: Imunossupressão;  
Paracoccidioidomicose; Transplante renal.



Aos que acreditam no poder da ciência como ferramenta transformadora do futuro e no atual contexto, em especial, aos pesquisadores envolvidos nos estudos relacionados a COVID-19, este trabalho é dedicado a vocês.



Gratidão àqueles que sempre me incentivaram a busca pelo conhecimento.

A Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP por me tornar infectologista e especialmente, ao professor Ricardo Almeida pela confiança e oportunidade de crescimento profissional e científico.

Aos meus pais Airton (*in memoriam*) e Nilza; e meus irmãos Victor e Amarilís porque sem vocês nenhuma conquista valeria a pena.

*“Fé eterna na ciência”*

Oswaldo Cruz.



**Introdução:** Apesar da grande quantidade de transplantados renais expostos a regiões endêmicas de paracoccidioidomicose (PCM), poucos casos foram descritos nesta população. O presente estudo teve como objetivo ampliar esta casuística e revisar a literatura sobre o assunto. **Métodos:** Foram incluídos, retrospectivamente, os transplantados renais com diagnóstico de PCM atendidos por um centro brasileiro, no período entre 2013 e 2020. Foi realizada busca sistemática de casos de PCM em transplantados renais na literatura. **Resultados e discussão:** Foram identificados cinco casos em nosso centro e 12 na literatura. Dentre os 17 casos, 64,3% eram do sexo masculino, com faixa etária média de 50 anos. Todos os indivíduos apresentaram exposição epidemiológica relevante. Metade dos doadores eram falecidos. O tempo mediano entre o transplante renal (TxR) e o diagnóstico da PCM foi de 40 meses, variando entre 3 dias e 168 meses. O esquema de manutenção da imunossupressão mais prevalente ao diagnóstico foi tacrolimo/micofenolato/prednisona (41,7%). Febre e perda ponderal ocorreram, respectivamente, em 56,3% e 75,0% dos casos. A forma clínica identificada assemelhou-se mais com a forma crônica da PCM. Contudo, o quadro respiratório esteve mais presente, houve maior acometimento de trato gastrointestinal, e o acometimento de gânglios e mucosas aerodigestivas superiores foi menos frequente. Dentre os exames diagnósticos, destacaram-se o histopatológico e o micológico direto. A pesquisa de anticorpos revelou-se positiva em apenas 26,7% dos pacientes. O padrão de imagem pulmonar mais característico foram lesões nodulares em ambos os pulmões, algumas escavadas. A terapia com sulfametoxazol/trimetoprim induziu maior proporção de efeitos adversos e falhas terapêuticas. A profilaxia pós-TxR com sulfametoxazol/trimetoprim não foi capaz de prevenir a ativação da PCM em 42,9% dos pacientes. A mortalidade geral e específica da PCM foi elevada, alcançando 35,3% e 23,5%, respectivamente. Estudos multicêntricos devem ser realizados na busca de maior número de casos de PCM em transplantados renais.

**ABSTRACT**

**Introduction:** Despite the large number of renal transplant recipients exposed to endemic regions of paracoccidioidomycosis (PCM), few cases have been described in this population. The present study aimed to expand this series and review the literature on the subject. **Methods:** We retrospectively included kidney transplant recipients diagnosed with PCM treated by a Brazilian center, in the period between 2013 and 2020. A systematic search for PCM cases in kidney transplant recipients was carried out in the literature. **Results and discussion:** Five cases were identified in our center and 12 in the literature. Among the 17 cases, 64.3% were male, with an average age of 50 years. All individuals had relevant epidemiological exposure. Half of the donors were deceased. The median time between kidney transplantation (KTx) and the diagnosis of PCM was 40 months, ranging from 3 days to 168 months. The immunosuppression maintenance scheme most prevalent at diagnosis was tacrolimus / mycophenolate / prednisone (41.7%). Fever and weight loss occurred in 56.3% and 75.0% of cases, respectively. The clinical form identified was more similar to the chronic form of PCM. However, the respiratory picture was more present, there was a greater involvement of the gastrointestinal tract, and the involvement of upper aerodigestive ganglia and mucous membranes was less frequent. Among the diagnostic exams, histopathological and direct mycological tests stood out. Antibody testing was found to be positive in only 26.7% of patients. The most characteristic pulmonary imaging pattern was nodular lesions in both lungs, some of which were hollowed out. Sulfamethoxazole / trimethoprim therapy induced a higher proportion of adverse effects and therapeutic failures. Post-KTx prophylaxis with sulfamethoxazole / trimethoprim was not able to prevent PCM activation in 42.9% of patients. The general and specific mortality of PCM was high, reaching 35.3% and 23.5%, respectively. Multicenter studies should be carried out in the search for a greater number of cases of PCM in renal transplant recipients.

## SUMÁRIO

<b>MANUSCRITO (CASE REPORT WITH REVIEW OF LITERATURE).....</b>	<b>01</b>
<b>ANEXO 1.....</b>	<b>31</b>

**MANUSCRITO – CASE REPORT WITH REVIEW OF LITERATURE  
(FORMATAÇÃO: *TRANSPLANT INFECTIOUS DISEASE*)**

## Paracoccidiodomicose em transplantados renais – série de casos e revisão da literatura.

Henrique Saburó Shiroma<sup>1</sup>, Livia Nogueira Silenciato<sup>1</sup>, Ricardo de Souza Cavalcante<sup>2</sup>, Gabriel Berg de Almeida<sup>2</sup>, Silvio Alencar Marques<sup>2</sup>, Luis Gustavo Modelli de Andrade<sup>3</sup>, Ricardo Augusto Monteiro de Barros Almeida<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (Unesp), Botucatu, Brasil.

<sup>2</sup> Departamento de Infectologia, Dermatologia, Diagnóstico por Imagem e Radioterapia, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (Unesp), Botucatu, Brasil.

<sup>3</sup> Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (Unesp), Botucatu, Brasil.

### Correspondência

Ricardo Augusto Monteiro de Barros Almeida, Departamento de Infectologia, Dermatologia, Diagnóstico por Imagem e Radioterapia, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (Unesp), Av. Prof. Mário Rubens Guimarães Montenegro, s/n - UNESP - Campus de Botucatu - Botucatu/SP - CEP 1861868, Brasil. Email: [almeidaramb@yahoo.com.br](mailto:almeidaramb@yahoo.com.br).

### RESUMO

**Introdução:** Apesar da grande quantidade de transplantados renais expostos a regiões endêmicas de paracoccidiodomicose (PCM), poucos casos foram descritos nesta população. O presente estudo teve como objetivo ampliar esta casuística e revisar a literatura sobre o assunto. **Métodos:** Foram incluídos, retrospectivamente, os transplantados renais com diagnóstico de PCM atendidos por um centro brasileiro, no período entre 2013 e 2020. Foi realizada busca sistemática de casos de PCM em transplantados renais na literatura. **Resultados e discussão:** Foram identificados cinco casos em nosso centro e 12 na literatura. Dentre os 17 casos, 64,3% eram do sexo masculino, com faixa etária média de 50 anos. Todos os indivíduos apresentaram exposição epidemiológica relevante. Metade dos doadores eram falecidos. O tempo mediano entre o transplante renal (TxR) e o diagnóstico da PCM foi de 40 meses, variando entre 3 dias e 168 meses. O esquema de manutenção da imunossupressão mais prevalente ao diagnóstico foi tacrolimo/micofenolato/prednisona (41,7%). Febre e perda ponderal ocorreram, respectivamente, em 56,3% e 75,0% dos casos. A forma clínica identificada assemelhou-se mais com a forma crônica da PCM. Contudo, o quadro respiratório esteve mais presente, houve maior acometimento de trato gastrointestinal, e o acometimento de gânglios e mucosas aerodigestivas superiores foi menos frequente. Dentre os exames diagnósticos, destacaram-se o histopatológico e o micológico direto. A pesquisa de anticorpos revelou-se positiva em apenas 26,7% dos pacientes. O padrão de imagem pulmonar mais característico foram lesões nodulares em ambos os pulmões, algumas escavadas. A terapia com sulfametoxazol/trimetoprim induziu maior proporção de efeitos adversos e falhas terapêuticas. A profilaxia pós-TxR com sulfametoxazol/trimetoprim não foi capaz de prevenir a ativação da PCM em 42,9% dos pacientes. A mortalidade geral e específica da PCM foi elevada, alcançando 35,3% e 23,5%, respectivamente. Estudos multicêntricos devem ser realizados na busca de maior número de casos de

PCM em transplantados renais.

**PALAVRAS-CHAVE:** Paracoccidioidomicose, transplante renal, imunossupressão.

## 1 INTRODUÇÃO

A paracoccidiodomicose (PCM) é uma infecção causada por fungos dimórficos do gênero *Paracoccidioides*. Até o momento, foram identificadas as seguintes espécies: Complexo *Paracoccidioides brasiliensis* (*P. brasiliensis*) e *Paracoccidioides lutzii* (*P. lutzii*).<sup>1</sup>

O *Paracoccidioides* apresenta ampla distribuição geográfica pela América do Sul e Central. A maior concentração de PCM encontra-se no Brasil, correspondendo a cerca de 80% dos casos.<sup>2</sup>

O fungo encontra-se naturalmente no solo, sob a forma de micélio. A infecção ocorre através da exposição e inalação de partículas presentes no solo contaminado, encontrando-se bastante relacionada, portanto, a moradores e trabalhadores de zona rural, além de outras profissões expostas a partículas do solo, como tratoristas.<sup>3</sup>

Estima-se que, em áreas endêmicas já estabilizadas, a incidência da PCM encontra-se entre um e quatro casos/100.000 habitantes/ano.<sup>2</sup> Porém, em recentes áreas hiperendêmicas brasileiras, como no Estado de Rondônia, esta incidência alcançou 9,4 casos/100.000 habitantes/ano, chegando a 40 casos/100.000 habitantes/ano em alguns municípios.<sup>4</sup>

Em estudo realizado no Brasil, entre os anos de 1980 a 1995, a taxa de mortalidade anual foi de 1,45/1.000.000 de habitantes, sendo considerada a micose sistêmica com maior mortalidade no país.<sup>5</sup> As taxas de mortalidade elevaram-se na região Norte do Brasil, alcançando até 8,2/1.000.000 de habitantes entre 2002 e 2004.<sup>6</sup>

As formas clínicas da doença estão intrinsicamente relacionadas ao processo multifatorial que envolve a virulência do fungo e o tipo de resposta imune do hospedeiro.<sup>7-15</sup> A apresentação clínica da PCM classifica-se em infecção pela PCM; doença pela PCM, sendo subclassificada em forma aguda/subaguda e crônica; e em sua forma residual ou sequela.<sup>3</sup>

A forma aguda/subaguda, responsável por 5 a 25% dos casos, acomete predominantemente crianças, adolescentes e adultos jovens, em proporção semelhante entre os sexos.<sup>3</sup> É uma forma grave e disseminada da doença, relacionada a perfil de resposta do tipo Th2 e Th9, e que compromete de forma importante o sistema fagocítico-mononuclear.<sup>7-15</sup> Dentre a sua sintomatologia,

ocorrem frequentemente linfonodomegalia disseminada, hepatoesplenomegalia, manifestações digestivas, lesões cutâneas e mucosas, e osteoarticulares. Febre, anorexia e perda importante de peso também acompanham esta forma da doença. O comprometimento pulmonar é raro neste caso.<sup>3</sup>

A forma mais comum da PCM é a crônica, que corresponde a 74% a 96% dos casos. Nesta forma, predominam adultos do sexo masculino (relação masculino/feminino = 22:1), entre 30 e 60 anos de idade.<sup>3</sup> A forma crônica da PCM mostra-se relacionada à deficiência, em menor grau, da resposta imune do tipo Th1, associada à resposta Th17.<sup>7-15</sup> É bastante comum o acometimento pulmonar (90%), das mucosas aerodigestivas superiores e da pele. Os casos mais graves estão relacionados ao acometimento intenso pulmonar, adrenal, neurológico e abdominal. A forma crônica pode levar, frequentemente, a formas residuais ou a sequelas da doença.<sup>3</sup>

O número de casos de PCM descritos em pacientes imunossuprimidos mostra-se paradoxalmente reduzido quando se considera a direta relação entre a doença e a deficiência de resposta imune necessária para seu controle e, também, à grande presença de indivíduos imunossuprimidos em áreas endêmicas. A maioria dos casos publicados referem-se a pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). Nestes pacientes, a maioria dos casos evolui para uma forma mista entre a aguda/subaguda e a crônica, resultando em quadros disseminados da doença. Muitos pacientes apresentam baixa contagem de linfócitos T CD4<sup>+</sup> e a mortalidade mostra-se elevada.<sup>16,17</sup>

O mesmo paradoxo parece ocorrer entre o grande número de pacientes submetidos ao transplante renal (TxR) e doadores de órgãos que se expuseram a regiões endêmicas e a reduzida proporção de receptores que desenvolvem PCM. A primeira descrição da infecção pela PCM em transplantados renais ocorreu em 1984.<sup>18</sup> Desde então, apenas 10 publicações relataram o total de 12 casos de PCM nesta população específica.<sup>18-27</sup>

A escassa evidência científica disponível na literatura limita a identificação de padrões de comportamento epidemiológico, clínico, diagnóstico, terapêutico e preventivo da PCM em transplantados renais. O presente estudo visou ampliar e compilar os dados comportamentais da PCM nesta população.

## 2 MÉTODOS

Foram incluídos no estudo indivíduos transplantados renais atendidos pelo Serviço de Transplante Renal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HCFMB), com diagnóstico confirmado ou provável de PCM entre janeiro de 2013 e dezembro de 2020. Foram excluídos os pacientes submetidos a transplante combinado.

Foram considerados como diagnóstico provável os casos que apresentaram manifestações clínicas compatíveis e identificação de anticorpos específicos anti-*Paracoccidioides* spp. pelo teste de imunodifusão dupla (IDD) ou contraímuno eletroforese (CIE). O diagnóstico confirmado foi considerado nos casos em que houve manifestações clínicas compatíveis e identificação de formas típicas de *Paracoccidioides* spp em materiais clínicos.<sup>3</sup>

As definições de cura clínica, sorológica e radiológica utilizadas seguiram o consenso “*Brazilian guidelines for the clinical management of paracoccidioidomycosis*”.<sup>3</sup> O critério de cura clínica da PCM correspondeu à regressão total dos sinais e sintomas da doença, diferenciando-se entre sintomatologia associada à atividade da PCM e a suas sequelas. Considerou-se cura sorológica a negativação dos títulos da IDD ou da CIE. A cura radiológica foi alcançada quando não mais se identificavam lesões ativas da PCM.

A taxa de filtração glomerular estimada (TGFe) foi calculada pela equação CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*).

Foi considerada recidiva a reativação clínica da PCM após a finalização do seu tratamento farmacológico específico.

Etilismo foi definido como uso de qualquer quantidade de bebidas alcoólicas em qualquer momento da vida. O tabagismo foi definido da mesma forma.

A busca de casos de PCM em transplantados renais do HCFMB no período proposto foi realizada dentre todos os pacientes atendidos pela área de Infectologia em Imunossuprimidos, especialidade responsável pela condução destes casos.

Os dados demográficos, clínicos, laboratoriais e de imagem, assim como os esquemas terapêuticos da PCM, foram retrospectivamente levantados através dos sistemas de arquivos médicos do HCFMB.

A busca de relatos ou séries de casos na literatura foi realizada através das seguintes bases de dados: *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*

(MEDLINE); *Excerpta Medica database* (EMBASE); Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Scopus (Scopus). Não houve restrições de idiomas. As referências bibliográficas de artigos relevantes também foram examinadas em busca de estudos elegíveis.

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP, CAAE: 94086618.9.0000.5411 (ANEXO 1).

### **3 RESULTADOS**

#### **3.1 Série de casos**

Foram identificados cinco transplantados renais com diagnóstico de PCM no Serviço de Transplantes Renais do HCFMB. A tabela 1 apresenta as características gerais destes pacientes.

Houve predomínio masculino (60%), com idade média de 47,8 anos, variando entre 26 e 63 anos. As etiologias da doença renal crônica (DRC) foram variadas, predominando a HAS (40%). Com relação às comorbidades e hábitos de vida, destacou-se a HAS, presente em todos os transplantados. Apenas um paciente apresentava histórico de lesões pulmonares crônicas, devido doença pulmonar obstrutiva crônica e tuberculose (TB) pulmonar prévia, sendo este mesmo indivíduo o único com diagnóstico de diabetes mellitus (DM). Nenhum indivíduo possuía diagnóstico prévio de PCM. Ocorreram coinfeções ativas em dois pacientes (40%), sendo que um foi diagnosticado com TB pulmonar através do mesmo lavado broncoalveolar (LBA) em que a PCM foi confirmada e outra paciente apresentava neurotoxoplasmose, candidíase oral e sinusite crônica de provável etiologia fúngica. Nenhum paciente era infectado pelo HIV ou apresentava AgHBs e PCR positivo para o vírus da hepatite C. Apenas um paciente (20%) citou etilismo atual e dois (40%) declararam-se tabagistas, sendo um pregresso e outro atual.

Todos os indivíduos haviam sido submetidos a apenas um TxR, entre os anos de 2007 e 2016. Houve ligeiro predomínio de doadores falecidos (60%). Com relação à indução da imunossupressão, predominou o basiliximab (60%) e o esquema de manutenção mais prevalente (80%) foi composto por tacrolimo (FK), micofenolato sódico (MPS) e prednisona (PDN). Todos os transplantados estavam

em uso de MPS ao serem diagnosticados com PCM. Nenhum paciente havia sido submetido a intensificação da imunossupressão nos seis meses anteriores ao diagnóstico de PCM.

Todos os indivíduos apresentaram importante exposição epidemiológica relacionada à PCM.

O tempo mediano entre o TxR e o diagnóstico da PCM foi de 70 [53-83] meses, variando entre 34 e 98 meses. Dois (40%) transplantados faziam uso profilático regular de sulfametoxazol/tripetoprim (STX/TMP), na dose de 400/80 mg por dia, na data do diagnóstico da PCM.

Em quatro (80%) pacientes, houve acometimento pulmonar pela PCM, sendo que, em um destes (20%) houve acometimento simultâneo de mucosa oral e, em outro (20%) a suspeita de que possa ter havido comprometimento pleural pela PCM. Uma (20%) paciente apresentou acometimento exclusivo da pele.

A febre esteve presente em 60% dos pacientes.

Ao se avaliar a sintomatologia apresentada pelos pacientes com acometimento pulmonar, a tosse seca ou produtiva esteve presente em 100% dos indivíduos. Destaca-se, ainda, a dispneia ou hipoxemia, presentes em 75% dos casos.

A perda ponderal esteve presente em todos os pacientes, alcançando 16,2%, quando se compara com o peso anterior ao início dos sintomas.

Observou-se, ainda, a ocorrência de diarreia em 40% dos pacientes.

A paciente com acometimento exclusivo de pele apresentou perda ponderal de 2,1% e uma única placa eritematosa de superfície hiperqueratósica e com crostas amareladas discretas em região látero-posterior da transição entre Joelho e perna esquerda.

O tempo médio entre o início dos sintomas e a confirmação diagnóstica da PCM foi de 138 dias, porém, alcançou 275 dias.

O único caso em que não ocorreu piora da função renal entre o início dos sintomas e o diagnóstico da PCM foi a paciente com acometimento dermatológico exclusivo. A redução média da taxa de filtração glomerular estimada foi de 12,3 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, variando entre 6 e 19 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

**Tabela 1** – Características gerais dos transplantados renais diagnosticados com paracoccidioidomicose atendidos pelo Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu.

	P1	P2	P3	P4	P5
<b>Idade (a)</b>	26	63	54	56	40
<b>Sexo</b>	M	F	F	M	M
<b>Exposição epidemiológica</b>	AE, ZR, AES	AE, ZR, AES	AE, ZR, AES	AE, ZR, AES	AE, ZR, AES
<b>Etilismo</b>	Atual	N	N	N	NR
<b>Tabagismo</b>	N	N	Pregresso	Atual	N
<b>Comorbidades na data do Dx</b>	HAS, tuberculose pulmonar ativa	HAS, carcinoma espinocelular de pele e mucosas	HAS, DM, DPOC; tuberculose pulmonar prévia, beta-delta talassemia menor, neurotoxoplasmose ativa, candidíase oral, sinusopatia crônica (fúngica?) em maxilar direito, otite média à esquerda	HAS, displasia de quadril e obstrução venosa prévia	HAS
<b>Etiologia da DRC</b>	GN	DP	HAS	DE	HAS
<b>Retransplante</b>	N	N	N	N	N
<b>Ano do TxR</b>	2016	2009	2014	2007	2012
<b>Tipo de doador</b>	Vivo	Falecido	Falecido	Vivo	Falecido
<b>Indução da IS</b>	Timoglobulina	Basiliximab	Basiliximab	NR	Basiliximab
<b>Ano do Dx de PCM</b>	2019	2016	2018	2016	2018
<b>Manutenção da IS na data do Dx</b>	FK+MPS +PDN	FK+MPS +PDN	FK+MPS +PDN	MPS+PDN	FK+MPS +PDN
<b>Intensificação da IS 6 meses antes do Dx</b>	N	N	N	N	N
<b>Profilaxia com SMX/TMP na data do Dx</b>	400/80 mg/d	N	N	N	400/80 mg/d
<b>Tempo entre TxR e Dx de PCM (m)</b>	34	83	53	98	70
<b>Sintomatologia</b>	Febre, inapetência, perda ponderal de 11,9%, indisposição, tosse seca, obstrução nasal, náuseas, vômitos, diarreia, cefaleia	Perda ponderal de 2,1%, Placa eritematosa de superfície hiperqueratósica e com crostas amareladas discretas em membro inferior esquerdo	Febre, sudorese noturna, inapetência, perda ponderal de 16,2%, tosse seca e produtiva crônica, dispneia, dor torácica, diarreia, e alterações de marcha, sensibilidade e paralisia (provavelmente devido a neurotoxoplasmose)	Perda ponderal de 3,5%, tosse produtiva, dispneia, lesão em mucosa oral	Febre, calafrios, perda ponderal de 14,4%, tosse produtiva, hipoxemia (Sa O <sub>2</sub> = 86% em ar ambiente), hipotensão postural, dor no enxerto renal, oligúria
<b>Tempo de sintomas até Dx (d)</b>	19	124	275	256	16
<b>Dx laboratorial da PCM</b>	MD LBA	MD pele, HP pele	MD escarro	CP escarro, HP mucosa oral, RID 1/32	MD LBA
<b>Órgãos/sistemas acometidos</b>	Pulmões, pleura? TGI?	Pele	Pulmões, TGI?	Pulmões, mucosa aerodigestiva superior (oral)	Pulmões
<b>Exames de imagem</b>	TC tórax: Derrame pleural à direita associado a nódulos pulmonares em LID e subpleurais	Rx tórax: normal. TC tórax: ND	TC tórax: Área de distorção arquitetural localizada em segmento apical e posterior do LSD e em segmento superior do LID, tais áreas apresentam bandas fibroatelectásicas associadas a bronquiectasias de tração. Associa-se bandas fibroatelectásicas em segmento anterior do LSD e em segmento anterior do LSE. Áreas de enfisema centrolobular em ambos os pulmões	TC tórax: Múltiplos focos de consolidação de aspecto nodulariforme, com áreas de escavação de perimeio, associados a estrias lineares, lâminas atelectásicas e traves fibróticas retráteis, difusos pelos pulmões	Rx tórax: Opacidades pulmonares em consolidação de limites parcialmente definidos e com broncograma aéreo de permeio com áreas de opacificação de aspecto nodular localizado em segmentos basais, LSE e LMD. Sugestivos de Pb micose. TC de tórax: Opacidades consolidativas com imagens nodulares múltiplas em parênquima pulmonar bilateral

TFGe basal (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	30	60	46	75	43
TFGe no Dx (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	24	60	30	56	31
Tempo entre Dx e tratamento (d)	1	140	108	23	-7
Tratamento (d)	SMX/TMP VO (43), ICZ (305), ST (86), ICZ (7)	SMX/TMP VO (9), ICZ (1184)	ICZ (4), ICZ+SMX/TMP VO (20), ICZ (22), SMX/TMP VO (24)	SMX/TMP EV (14), SMX/TMP VO (32), SMX/TMP EV (13), SMX/TMP VO (1553)	SMX/TMP EV + ABD (16), SMX/TMP EV (2), ABD (14), ICZ (27)
Tratamento completo	N	S	N	N	N
Tempo total de tratamento (d)	355	1193	70	1612	59
Tempo de seguimento após Dx (m)	14	43	5	53	1
Necessidade de diálise devido PCM ou tratamento	N	N	N	N	N
TFGe ao final do seguimento (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Diálise	76	Diálise	46	31
Desfecho da PCM	CC	CC	CC	CC	Em atividade
Desfecho geral	Vivo, PE não PCM	Viva, EF	Óbito não PCM	Vivo, EF	Óbito não PCM, EF

P = paciente; a = anos; d = dias; m = meses; M = masculino; F = feminino; AE = residência em área endêmica; ZR = residência em área rural; AES = atividades de exposição ao solo; N = não; S = sim; NR = não reportado; ND = não disponível; Dx = diagnóstico; HAS = hipertensão arterial sistêmica; DM = diabetes mellitus; DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica; DRC = doença renal crônica; GN = glomerulonefrite; DP = doença policística; DE = desconhecida; TxR = transplante renal; IS = imunossupressão; PCM = paracoccidioidomicose; FK = tacrolimo; MPS = micofenolato sódico; PDN = prednisona; SMX/TMP = sulfametoxazol/trimetoprim; MD = micológico direto; LBA = lavado broncoalveolar; HP = histopatológico; CP = citopatológico; RID = reação de imunodifusão em gel; TGI = trato gastrointestinal; TC = tomografia computadorizada; Rx = Raio-x; TFGe = taxa de filtração glomerular estimada; VO = via oral; EV = endovenoso; ICZ = itraconazol; ST = sem tratamento; ABD = anfotericina B desoxicolato; CC = cura clínica; PE = perda do enxerto; EF = enxerto funcionante.

Dentre as técnicas diagnósticas responsáveis pela confirmação diagnóstica da PCM em pacientes com acometimento pulmonar, destacou-se o exame micológico direto (MD), mostrando-se a única técnica positiva em 75% dos casos. O MD não esteve disponível para o único caso em que este exame não foi responsável pela confirmação diagnóstica da PCM. O exame MD também se mostrou relevante no diagnóstico de PCM da lesão dermatológica.

A pesquisa de anticorpos contra *Paracoccidioides*, através da IDD, mostrou-se pouco sensível, resultando positiva em apenas um (20%) paciente com a forma pulmonar e mucosa da PCM.

Nota-se a prevalência de imagens consolidativas nodulares em ambos os pulmões, presentes em 75% dos pacientes que apresentaram acometimento pulmonar pela PCM. Destaca-se, também, a presença de lesões fibroatelectásicas difusas, essencialmente nos pacientes com tempo de sintomas mais prolongados.

O período de tempo entre a confirmação diagnóstica e o início do tratamento variou bastante, entre -7 e 140 dias. O período negativo identificado no paciente 5 deveu-se ao início de terapia empírica para outras etiologias fúngicas antes do

diagnóstico de PCM.

Quatro (75%) pacientes foram inicialmente tratados com STX/TMP após o diagnóstico da PCM. Destes, houve necessidade de suspensão da medicação, devido a efeitos adversos, para três indivíduos. O outro transplantado que permaneceu em uso do STX/TMP, teve que retornar temporariamente à administração por via endovenosa devido a piora clínica após transição para a terapia oral do STX/TMP.

A paciente número 3 necessitou da associação entre ICZ e STX/TMP devido à suspeita de que sua lesão cerebral pudesse estar relacionada à PCM. Porém, após confirmação da neurotoxoplasmose, seu tratamento foi transicionado para o STX/TMP.

Apenas a paciente com lesão dermatológica isolada finalizou o tratamento, após 1193 dias, com remissão total do quadro.

Nenhum paciente necessitou de diálise devido à PCM ou às terapias empregadas para seu tratamento.

O tempo de seguimento variou de 1 a 53 meses. Com relação aos desfechos específicos da PCM, apenas um paciente não havia alcançado a cura clínica, ao final de 30 dias de seguimento. O único paciente com IDD positivo não havia alcançado cura sorológica após 53 meses de seguimento e 1612 dias de tratamento. Houve piora da taxa de filtração glomerular estimada em três (60%) pacientes, sendo que dois (40%) necessitaram de terapia dialítica ao final do seguimento (um devido a não adesão aos imunossupressores e outra devido a complicações da neurotoxoplasmose). A taxa de mortalidade foi de 40%, sem evidências de que a causa dos óbitos estejam diretamente relacionados à PCM.

### 3.2 Revisão da literatura

Foram identificados 12 casos de PCM em transplantados renais através da busca na literatura, publicados entre os anos de 1984 e 2019. Dentre estes, nove foram publicados como relato de caso ou série de casos e três como resumo em anais de congresso. A tabela 2 descreve as características gerais destes casos.

A análise conjunta entre os casos previamente publicados na literatura e os relatos descritos por este estudo é apresentada na tabela 3 e será comentada na seção de discussão.

**Tabela 2** – Características gerais dos transplantados renais diagnosticados com paracoccidioomicose descritos na literatura.

	Pontes	Radisic	Góes	Silva BKS
Idade (a)	45	57	66	59
Sexo	M	F	M	M
Exposição epidemiológica	AE, AES	AE, AES	AE, AES	NR
Etilismo	NR	NR	NR	NR
Tabagismo	NR	N	NR	NR
Comorbidades na data do Dx	NR	NR	HAS, DM, gota	HAS, DM
Etiologia da DRC	DE	DE	NR	HAS e DM
Retransplante	N	N	N	N
Ano do TxR	NR	2013	2013	2014
Tipo de doador	Vivo	Vivo	NR	Falecido
Indução da IS	NR	Timoglobulina	NR	NR
Ano do Dx de PCM	NR	2013	2014	2018
Manutenção da IS na data do Dx	FK+EVR +PDN (troca do MPS/MMF para EVR recente devido piora clínica)	MMF/MPS + "esteroides"	FK+mesalazina +PDN	FK+MPS +PDN
Intensificação da IS 6 meses antes do Dx	N	NA	NR	NR
Profilaxia com SMX/TMP na data do Dx	NR	S (dose NR)	NR	NR
Tempo entre TxR e Dx de PCM (m)	36	0	19	43
Sintomatologia	Febre, perda ponderal 20 kg, edema periférico, palidez, desidratação, diarreia, adenomegalia cervical direita volumosa, endurecida e dolorosa, lesões avermelhadas, indolores e não muito elevadas na pele de pernas	Agitação, obnubilação, hipoxemia	Febre, perda ponderal de 6 kg em 30 dias, tosse, lesões ulceradas superficiais no palato circundadas por eritema, medindo cerca de 8 mm, múltiplas pápulas eritematosas moriformes dando à lesão uma aparência de paralelepípedo (estomatite de Aguiar-Pupo), pápula eritematosa com uma umbilicação central de cerca de 3 mm localizada no asa nasal esquerda e placa eritematosa infiltrada com bordas irregulares e limites indistintos, de aproximadamente 1 cm de diâmetro, localizada no flanco esquerdo	Inapetência, perda ponderal, lesão vegetante de aspecto granulomatoso e dolorosa, tosse seca e hemoptoica, dispneia
Tempo de sintomas até Dx (d)	180	1	90	NR
Dx laboratorial da PCM	HP gânglio	MD LBA	MD LBA, HP pele, CUL LBA e pele	HP pulmão
Órgãos/sistemas acometidos	Pele, gânglio, TGI?	Pulmões	Pulmões, pleura?, pele, mucosa aerodigestiva superior (palatal) Rx tórax: Infiltrado nodular bilateral. TC tórax: Acometimento extenso, com infiltrados nodulares bilaterais, uma área escavada sugestiva de necrose no terço médio do pulmão D, e derrame pleural bilateral, maior no pulmão D	Pulmões, pele
Exames de imagem	Rx tórax: NR. TC tórax: NR	Rx tórax: NR. TC tórax: Infiltrado pulmonar bilateral	Rx tórax: Infiltrado nodular bilateral. TC tórax: Acometimento extenso, com infiltrados nodulares bilaterais, uma área escavada sugestiva de necrose no terço médio do pulmão D, e derrame pleural bilateral, maior no pulmão D	Rx tórax: NR. TC de tórax: Múltiplos nódulos/massas pulmonares de limites parcialmente definidos, de forma e tamanhos variados, a maior medindo 5 cm, no lobo inferior esquerdo
TFGe basal (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	NR	NR	NR	NR
TFGe no Dx (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	NR	NR	NR	NR
Tempo entre Dx e tratamento (d)	NR	0	NR	NR
Tratamento (d)	SMX/TMP – via NR (cerca de 40)	ABL (14), ICZ (360)	ICZ (5), ABL (NR)	ICZ (NR)
Tratamento completo	N	S	N	N
Tempo total de tratamento (d)	Cerca de 40	374	NR	30
Tempo de seguimento após Dx (m)	1	32	NR	1
Necessidade de diálise devido PCM ou tratamento	NR	NR	NR	NR
TFGe ao final do seguimento (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	NR	NR	NR	NR
Desfecho da PCM	Óbito	CC, CR, SEQ = mínimas cicatrizes fibróticas em TC de tórax	Óbito	CC
Desfecho geral	Óbito PCM	Viva, EF	Óbito PCM	Vivo

Tabela 2 – (continuação)

	Silva DP	Marchi	Shikanai-Yasuda	Zavascki
Idade (a)	40	62	29	43
Sexo	M	F	F	M
Exposição epidemiológica	NR	AE	AE	AE, AES
Etilismo	NR	NR	NR	NR
Tabagismo	NR	NR	NR	NR
Comorbidades na data do Dx	PCM em 2016	NR	NR	NR
Etiologia da DRC	NR	DP	NR	MFU
Retransplante	S	N	S	N
Ano do TxR	2018	2006	1985	NR
Tipo de doador	NR	NR	NR	Falecido
Indução da IS	NR	NR	NR	NR
Ano do Dx de PCM	2018	NR	1990	NR
Manutenção da IS na data do Dx	NR	NR	AZA+PDN (CYP+PDN no início dos sintomas)	AZA+CYP+PDN
Intensificação da IS 6 meses antes do Dx	NR	NR	NR	NR
Profilaxia com SMX/TMP na data do Dx	NR	NR	NR	N
Tempo entre TxR e Dx de PCM (m)	2	NR	Entre 48 e 60	168
Sintomatologia	Inicialmente: febre, lesão endurecida em palato mole e língua, e lesão nodular em membro inferior. Após aparente falha terapêutica inicial com SMX/TMP: febre, perda ponderal, tosse, piora das lesões, odinofagia e diarreia	Perda ponderal de 10 kg, diarreia intermitente, epigastralgia	Inicialmente: febre, tosse purulenta e hemoptoica, dispneia, dor torácica, hepatomegalia e icterícia. Após melhora com terapia inicial e troca de tratamento: linfonodo supraclavicular aumentado, instabilidade hemodinâmica, petéquias, insuficiência respiratória, pneumotórax espontâneo e convulsões incontroláveis (sepse por <i>Candida</i> e <i>S. aureus</i> ?)	Febre, inapetência, perda ponderal, caquexia, tosse seca, evoluindo para mucopurulenta, palidez, indisposição, cinco lesões papulares hiperqueratósicas em couro cabeludo, fronte, lábio, nariz e antebraço direito e duas lesões crostosas em coxa e região lombar
Tempo de sintomas até Dx (d)	NR	Cerca de 120	111	NR
Dx laboratorial da PCM	HP pele, HP palato, HP duodeno	HP cólon	CIE: 1/4, RFC: 1/8. IFI negativa. CP LBA, HP pulmão, Necrópsia: lesões causadas por <i>P. brasiliensis</i> nos brônquios e traquéia, onde uma úlcera contendo granuloma foi observada. No parênquima pulmonar, áreas extensas de hemorragia intra-alveolar e necrose de coagulação com grande número de <i>P. brasiliensis</i> e granulomas. Escasso infiltrado inflamatório com fibrose e poucos eosinófilos. Numerosos fungos e granulomas epitelioides em nódulos linfáticos, com ou sem necrose caseosa. Hepatite crônica com atividade moderada. O rim transplantado apresentou sinais de necrose tubular aguda	RID: 2 bandas, MD escarro, HP pele
Órgãos/sistemas acometidos	Pulmões, pele, mucosa aerodigestiva superior (palatal), TGI (duodeno)	TGI (colón)	Pulmões, vias aéreas baixas, gânglio	Pulmões, pele, mucosa aerodigestiva superior (palatal e nasal)
Exames de imagem	Rx tórax: NR. TC tórax: espessamento de septos interlobulares	Rx tórax: NR. TC tórax: NR. TC de abdome: espessamento parietal concêntrico e irregular de segmento de cólon transverso, com redução da luz intestinal.	Rx tórax: consolidação no lobo superior esquerdo (2 meses de sintomas). Infiltrado bilateral assimétrico (piora após troca de tratamento). TC tórax: NR	Rx tórax: opacidade e cavitação de parede espessa com nível hidroaéreo no segmento superior do lobo inferior esquerdo. TC tórax: múltiplos nódulos distribuídos aleatoriamente em ambos pulmões, medindo de 5 a 15 mm, e massa mal definida cavitada em lobo inferior esquerdo. A parede da cavidade é grossa e irregular e contém nível hidroaéreo proeminente
TFGe basal (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	NR	NR	NR	NR
TFGe no Dx (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	NR	NR	NR	NR
Tempo entre Dx e tratamento (d)	NR	NR	0	NR
Tratamento (d)	SMX/TMP – via NR (cerca de 30), AB – tipo NR (14), ICZ (NR)	ICZ (NR)	ABD dose acumulada de 215 mg (NR), CCZ (NR), ABD dose acumulada de 360 mg (NR)	ABD (7), ICZ (NR)
Tratamento completo	N	N	N	NR
Tempo total de tratamento (d)	NR	NR	NR	NR
Tempo de seguimento após Dx (m)	NR	NR	NR	6
Necessidade de diálise devido PCM ou tratamento	NR	NR	NR	NR
TFGe ao final do seguimento (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	NR	NR	NR	NR
Desfecho da PCM	CC	“Boa resposta”	Óbito	CC
Desfecho geral	Vivo	Viva	Óbito PCM	Vivo

Tabela 2 – (continuação)

	Sugar	Moyses Neto 1	Moyses Neto 2	Moyses Neto 3
Idade (a)	60	NR	NR	NR
Sexo	M	NR	NR	NR
Exposição epidemiológica	AES	NR	NR	NR
Etilismo	NR	NR	NR	NR
Tabagismo	NR	NR	NR	NR
Comorbidades na data do Dx	AgHBs	NR	NR	NR
Etiologia da DRC	NR	NR	NR	NR
Retransplante	N	NR	NR	NR
Ano do TxR	1969	NR	NR	NR
Tipo de doador	Vivo	NR	NR	NR
Indução da IS	NR	NR	NR	NR
Ano do Dx de PCM	1980	NR	NR	NR
Manutenção da IS na data do Dx	AZA+PDN	NR	NR	NR
Intensificação da IS 6 meses antes do Dx	NR	NR	NR	NR
Profilaxia com SMX/TMP na data do Dx	NR	NR	NR	NR
Tempo entre TxR e Dx de PCM (m)	2	> 12	> 12	> 12
Sintomatologia	Febre, indisposição, tosse	Perda ponderal, diarreia	NR	Lesões em mucosa de palato
Tempo de sintomas até Dx (d)	0	NR	NR	NR
Dx laboratorial da PCM	RID: 2 bandas, RFC: 1/32, CUL pulmão (biópsia com agulha transtorácica)	Necrópsia	NR	NR
Órgãos/sistemas acometidos	Pulmões	TGI	Pulmões	Mucosa aerodigestiva superior (palatal)
Exames de imagem	Rx tórax: Múltiplos infiltrados nodulares pulmonares. TC tórax: NA	NR	NR	NR
TFGe basal (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	NR	NR	NR	NR
TFGe no Dx (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	NR	NR	NR	NR
Tempo entre Dx e tratamento (d)	NR	NA	NR	NR
Tratamento (d)	ABD dose acumulada de 2g (90)	N	SDZ (NR)	SDZ (NR)
Tratamento completo	S	NA	NR	NR
Tempo total de tratamento (d)	90	NA	NR	NR
Tempo de seguimento após Dx (m)	38	NA	NR	NR
Necessidade de diálise devido PCM ou tratamento	NR	NR	NR	NR
TFGe ao final do seguimento (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	NR	NA	NR	NR
Desfecho da PCM	CC inicial. Reativou PCM 20 meses após tratamento, com acometimento pulmonar. Apresentou febre, calafrios, sudorese noturna e tosse. Rx de tórax mostrou múltiplos nódulos pulmonares bilaterais. Diagnóstico foi confirmado através de CP de LBA e de escovado brônquico, HP de pulmão, cultura da biópsia transbrônquica e RID positiva 1 banda. Tratamento realizado com CCZ por 420 dias, com CC e CS	Óbito	"Boa evolução"	"Boa evolução"
Desfecho geral	Vivo	Óbito PCM	Vivo	Vivo

a = anos; d = dias; m = meses; M = masculino; F = feminino; AE = residência em área endêmica; ZR = residência em área rural; AES = atividades de exposição ao solo; N = não; S = sim; NR = não reportado; NA = não se aplica; Dx = diagnóstico; HAS = hipertensão arterial sistêmica; DM = diabetes mellitus; DRC = doença renal crônica; GN = glomerulonefrite; DP = doença policística; DE = desconhecida; MFU = má formação do trato urinário; TxR = transplante renal; IS = imunossupressão; PCM = paracoccidioidomicose; FK = tacrolimo; MPS = micofenolato sódico; MMF = micofenolato mofetil; EVR = everolimo; AZA = azatioprina; CYP = ciclosporina; PDN = prednisona; SMX/TMP = sulfametoxazol/trimetoprim; MD = micológico direto; LBA = lavado broncoalveolar; HP = histopatológico; CP = citopatológico; CUL = cultura; RID = reação de imunodifusão em gel; CIE = contraímunoeletroforese; RFC = reação de fixação de complemento; IFI = imunofluorescência indireta; TGI = trato gastrointestinal; TC = tomografia computadorizada; Rx = Raio-x; TFGe = taxa de filtração glomerular estimada; VO = via oral; EV = endovenoso; CCZ = cetoconazol; ICZ = itraconazol; SDZ = sulfadiazina; ST = sem tratamento; AB = anfotericina B; ABD = anfotericina B desoxicolato; ABL = anfotericina B lipossomal; CC = cura clínica; PE = perda do enxerto; EF = enxerto funcionante; SEQ = seqüela.

**Tabela 3** – Características gerais dos 17 casos de paracoccidiodomicose em transplantados renais descritos pelo presente estudo e previamente publicados na literatura.

<b>Características do receptor</b>	
<b>Idade no Dx da PCM (anos; <math>\bar{X}</math>/DP/Var)</b>	50,0/12,4/26-66
<b>Sexo masculino – n (%)</b>	9 (64,3)
<b>Exposição epidemiológica – n (%)</b>	
AE	11 (91,7)
ZR	5 (83,3)
AES	10 (100)
<b>Etilismo atual ou progresso – n (%)</b>	1 (25,0)
<b>Tabagismo atual ou progresso – n (%)</b>	2 (33,3)
<b>PCM pré-TxR – n (%)</b>	1 (9,1)
<b>Comorbidades na data do Dx – n (%)</b>	
HAS	7 (87,5)
DM	3 (37,5)
DPOC	1 (12,5)
TB pulmonar ativa	1 (12,5)
TB pulmonar prévia	1 (12,5)
Neurotoxoplasmose ativa	1 (12,5)
Outras	4 (50,0)
<b>Etiologia da DRC – n (%)</b>	
HAS	3 (30,0)
Desconhecida	3 (30,0)
DP	2 (20,0)
GN	1 (10,0)
DM	1 (10,0)
MFU	1 (10,0)
<b>Retransplante – n (%)</b>	2 (14,3)
<b>Ano do TxR – n (%)</b>	
2011 – 2020	7 (63,6)
2000 – 2010	2 (18,2)
< 2000	2 (18,2)
<b>Doador falecido – n (%)</b>	5 (50)
<b>Indução da IS</b>	
Basiliximab	3 (60,0)
Timoglobulina	2 (40,0)
<b>Ano do Dx de PCM – n (%)</b>	
2011 – 2020	9 (81,8)
2000 – 2010	0 (0,0)
< 2000	2 (18,2)
<b>Manutenção da IS na data do Dx – n (%)</b>	
FK+(MPS/MMF)+PDN	5 (41,7)
(MPS/MMF)+corticosteroide	2 (16,7)
AZA+PDN	2 (16,7)
AZA+CYP+PDN	1 (8,3)
FK+EVE+PDN	1 (8,3)
FK+mesalazina+PDN	1 (8,3)
<b>Profilaxia com SMX/TMP na data do Dx – n (%)</b>	3 (42,9)
<b>Tempo entre TxR e Dx de PCM – (meses; Md/Q1/Q3/Var)</b>	40/15/73/0-168
<b>Sintomatologia – n (%)</b>	
Perda ponderal	12 (75,0)
Tosse	10 (62,5)
Febre	9 (56,3)
Dispneia/hipoxemia	6 (37,5)
Lesão em pele	6 (37,5)
Diarreia	6 (37,5)
Lesão em mucosa aerodigestiva superior	5 (31,3)
Adenomegalia	2 (12,5)
<b>Tempo de sintomas até Dx – (dias; Md/Q1/Q3/Var)</b>	111/18/152/0-275
<b>Dx laboratorial da PCM – n (%)</b>	
HP	9 (60,0)
MD	7 (46,7)
RID/CIE	4 (26,7)
CP	2 (13,3)
CUL	2 (13,3)
NEC	2 (13,3)

<b>Órgãos/sistemas acometidos – n (%)</b>	
Pulmões e vias aéreas baixas	12 (70,6)
Pele	6 (35,3)
Mucosas aerodigestivas superiores	5 (29,4)
TGI	3 (17,6)
Gânglio	2 (11,8)
<b>Tomografia de tórax – n (%)</b>	
Infiltrados nodulares	6 (66,7)
Outras imagens	4 (44,4)
Derrame pleural	2 (22,2)
<b>Tratamento inicial – n (%)</b>	
<b>SMX/TMP</b>	<b>5 (29,4)</b>
Troca por EA	2 (11,8)
Troca por FT	1 (5,9)
Óbito PCM/Não PCM	1 (5,9)/0 (0,0)
<b>ICZ</b>	<b>4 (23,5)</b>
Troca por EA	0 (0,0)
Troca por FT	1 (5,9)
Óbito PCM/Não PCM	1 (5,9)/1 (5,9)
<b>ABL</b>	<b>1 (5,9)</b>
Troca por EA	0 (0,0)
Troca por FT	0 (0,0)
Óbito PCM/Não PCM	0 (0,0)/0 (0,0)
<b>ABD</b>	<b>3 (17,6)</b>
Troca por EA	1 (5,9)
Troca por FT	0 (0,0)
Óbito PCM/Não PCM	1 (5,9)/0 (0,0)
<b>Outros</b>	<b>3 (17,6)</b>
<b>Sem tratamento</b>	<b>1 (5,9)</b>
<b>Tratamento completo – n (%)</b>	<b>3 (23,1)</b>
<b>Tempo total de tratamento – (d; Md/Q1/Q3/Var)</b>	<b>223/67/579/30-1612</b>
<b>Tempo de seguimento após Dx (m; Md/Q1/Q3/Var)</b>	<b>10/2/37/1-53</b>
<b>Desfecho da PCM – n (%)</b>	
CC	9 (52,9)
Em atividade	4 (23,5)
CS	2 (50,0)
Óbito	4 (23,5)
<b>Desfecho geral – n (%)</b>	
Vivo	11 (64,7)
PE	1 (5,9)
Óbito	6 (35,3)

Dx = diagnóstico; PCM = paracoccidioidomicose; AE = residência em área endêmica; ZR = residência em área rural; AES = atividades de exposição ao solo; TxR = transplante renal; HAS = hipertensão arterial sistêmica; DM = diabetes mellitus; DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica; TB = tuberculose; DRC = doença renal crônica; GN = glomerulonefrite; DP = doença policística; MFU = má-formação do trato urinário; IS = imunossupressão; FK = tacrolimo; MPS/MMF = micofenolato sódico/mofetila; EVE = everolimo; CYP = ciclosporina; AZA = azatioprina; PDN = prednisona; SMX/TMP = sulfametoxazol/trimetoprim; MD = micológico direto; HP = histopatológico; CP = citopatológico; RID = reação de imunodifusão em gel; CIE = reação de contraímunoeletroforese; CUL = cultura; NEC = necropsia; TGI = trato gastrointestinal; ICZ = itraconazol; ABD = anfotericina B desoxicolato; ABL = anfotericina B lipossomal; EA = efeito adverso; FT = falha terapêutica; CC = cura clínica; CS = cura sorológica; PE = perda do enxerto.

A tabela 4 mostra a comparação de dados demográficos, clínicos e laboratoriais de pacientes com paracoccidioidomicose entre transplantados renais, pessoas vivendo com HIV/aids e população geral. Estes dados serão discutidos abaixo.

**Tabela 4** – Comparação de dados demográficos, clínicos e laboratoriais de pacientes com paracoccidioomicose entre transplantados renais, pessoas vivendo com HIV/aids e população geral.

Dados	Transplantados renais	Pessoas vivendo com HIV/aids	População geral
<b>Idade no Dx da PCM (anos; <math>\bar{X}/\text{Var}</math>)</b>	50/26-66	35,9/13-59*	47,1/- (Forma crônica)*** 22,6/- (Forma aguda)***
<b>Sexo masculino – %</b>	64,3	80,9*	86,0***
<b>Relação masculino:feminino</b>	1,8:1	4,2:1*	6,1:1***
<b>Sintomatologia – %</b>			
Perda ponderal	75,0	64,5**	48,4**
Sintomas respiratórios	73,3	51,6**	50,0**
Febre	56,3	82,7*	39,1**
Lesão em pele	37,5	58,9*	29,6***
Diarreia	37,5	-	-
Lesão em mucosa oral e nasal	31,3	29,0*	51,6***
Adenomegalia	12,5	72,9*	50,7***
<b>Dx laboratorial da PCM – %</b>			
HP	60,0	94,5*	64,7*
MD	46,7	57,4*	44,0*
RID/CIE	26,7	74,6*	97,2*
CP	13,3	-	-
CUL	13,3	42,2*	25,3*
<b>Órgãos/sistemas acometidos – %</b>			
Pulmões e vias aéreas baixas	70,6	70,3*	64,2***
Pele	35,3	58,9*	29,6***
Mucosa oral e nasal	29,4	29,0*	51,6***
TGI	17,6	-	7,5***
Gânglio	11,8	72,9*	50,7***
<b>Desfecho geral – %</b>			
Reativação	33,3	11,0*	8,2*
Óbito geral	35,3	35,0*	7,9*
Óbito PCM	23,5	-	-

\* Dado extraído da referência nº 28. \*\* Dado extraído da referência nº 17. \*\*\* Dado extraído da referência nº 31.

Dx = diagnóstico; PCM = paracoccidioomicose; HP = histopatológico; MD = micológico direto; RID = reação de imunodifusão em gel; CIE = reação de contraímunoeletroforese; CP = citopatológico; CUL = cultura; TGI = trato gastrointestinal.

## 4 DISCUSSÃO

O presente trabalho objetivou ampliar a casuística de PCM em transplantados renais, com o intuito de melhor compreender o comportamento da infecção fúngica nesta população e alcançar maior embasamento para a tomada de condutas diagnósticas, terapêuticas e preventivas.

As informações disponíveis na literatura mostraram-se bastante limitadas.

Abaixo, serão realizadas discussões sobre os diferentes aspectos da PCM em transplantados renais, unindo os dados obtidos a partir dos cinco casos descritos neste estudo e dos 12 casos disponíveis na literatura.

### 4.1 Demografia

Nove (64,3%) indivíduos eram do sexo masculino e cinco (35,7%) do sexo feminino. Considerando a faixa etária identificada abaixo, a proporção de pacientes do sexo feminino em relação ao masculino mostrou-se consideravelmente elevada. Este comportamento parece ser similar em PVHA.<sup>17,28</sup> Talvez a imunossupressão elevada tenha o potencial de neutralizar parcialmente os efeitos protetores relacionados ao sexo feminino.

A média de idade foi de  $50,0 \pm 12,4$  anos, variando de 26 a 66 anos, aproximando-se do esperado para a população de transplantados renais e para a população geral com PCM forma crônica. Porém, esta se mostrou acima da faixa etária identificada entre as PVHA.

#### 4.2 Epidemiologia

Os cinco pacientes ineditamente descritos neste estudo apresentavam exposição epidemiológica importante à PCM, todos eles relatando antecedentes de residência em áreas endêmicas (AE) da doença e em zona rural (ZR), e terem praticado atividades de exposição ao solo (AES). Incluindo, também, os sete casos descritos na literatura que relataram dados sobre exposição epidemiológica à PCM, 100% citavam AES, 83,3% possuíam histórico de residência em ZR e apenas um (8,3%) paciente não residiu em AE da doença, porém, fora exposto a AES em regiões endêmicas de outros países.

Estes dados demonstram forte associação entre exposição epidemiológica prévia e/ou atual com a ocorrência de PCM em transplantados renais.

#### 4.3 Transplante renal

Doze (85,7%) pacientes haviam sido submetidos a apenas um TxR e dois (14,3%) pacientes submeteram-se a dois TxR antes do diagnóstico da PCM.

A maioria dos TxR foram realizados entre 2000 e 2020 (81,8%), principalmente entre 2011 e 2020 (63,6%).

Houve equilíbrio entre o tipo de doador, sendo 50% com doador falecido e outros 50% realizados com doador vivo. O número de TxR com doadores vivos mostrou-se proporcionalmente elevado, considerando o período em que foram realizados.

O tempo mediano entre o TxR e o diagnóstico da PCM foi de 40 [15-73] meses. Deve-se considerar que não foram incluídos neste cálculo quatro pacientes cujos períodos apresentados não eram exatos, sendo um paciente entre 48 e 60 meses e outros três pacientes cujos períodos foram citados como acima de 12 meses. Apenas 25% dos pacientes apresentaram sintomas relacionados à PCM dentro do primeiro ano após o TxR, corroborando as evidências de que a PCM pós-TxR geralmente possui início tardio. Apesar destas evidências, deve-se salientar que um paciente iniciou sintomatologia dois dias após o TxR, sendo diagnosticado no terceiro dia de pós-operatório. Neste caso, parece mais provável que a doença já se encontrava ativa antes da realização do TxR, mesmo que de forma assintomática. Este caso sugere que pacientes com epidemiologia para PCM, e/ou com imagens aparentemente sequelares em avaliação inicial pré-TxR, sejam reavaliados clinicamente e através de realização de exames de imagem com maior frequência em busca de sinais de ativação da PCM, incluindo a data do TxR.

As etiologias da DRC predominantes foram a HAS (30%) e de causa desconhecida (30%).

Devido à escassez de dados relacionados à possível infecção latente ou ativa dentre os doadores, estes não puderam ser apresentados no presente estudo.

#### 4.4 Imunossupressão

Foi possível identificar o esquema de indução da imunossupressão para apenas cinco (29,4%) indivíduos, sendo que três (60%) foram induzidos com basiliximab e dois (40%) com timoglobulina.

O esquema de manutenção da imunossupressão mais prevalente na data do diagnóstico da PCM foi o FK+MPS/MMF+PDN, utilizado por cinco (41,7%) pacientes. Sete (58,3%) pacientes estavam em uso de MMF/MPS no momento do diagnóstico da PCM, devendo-se considerar que outro paciente também estava em uso deste imunossupressor quando os sintomas da infecção iniciaram, sendo trocado antes da data do diagnóstico da PCM. Sete (58,3%) pacientes utilizavam FK ao serem diagnosticados com a PCM. Todos os 12 (100%) pacientes em que foi possível identificar o esquema imunossupressor na data do diagnóstico estavam em uso de esteroides. O maior número de casos de PCM diagnosticados mais recentemente, em que os pacientes faziam uso mais frequente de esquemas

imunossupressores potentes, especialmente FK e MPS/MMF, pode ser um indicativo de que tais esquemas sejam fatores relacionados à PCM em transplantados renais.

#### 4.5 Comorbidades

A comorbidade mais prevalente na data do diagnóstico da PCM foi a HAS, relatada em 87,5% dos pacientes. Três transplantados (37,5%) eram diabéticos. Apenas um (9,1%) paciente possuía relato de PCM prévia, diagnosticada e tratada cerca de dois anos antes do TxR. Destaca-se a ocorrência de coinfeções relevantes como tuberculose ativa e a neurotoxoplasmose, talvez fornecendo evidências de elevada imunossupressão na data do diagnóstico da PCM para estes indivíduos. Nenhum paciente apresentava diagnóstico de infecção pelo HIV.

A identificação de fatores geralmente associados à PCM, como etilismo e tabagismo, foi essencialmente possível na série de cinco casos descrita neste estudo. Um (25%) paciente referia etilismo atual e dois transplantados referiram tabagismo (40%), sendo um atual e outro pregresso. Apesar da casuística reduzida, estes números parecem menores que os identificados em pacientes não transplantados renais, sugerindo maior participação dos agentes imunossupressores na atividade da doença.<sup>29</sup>

#### 4.6 Formas clínicas

Os órgãos e sistemas acometidos pela PCM foram pulmões e vias aéreas baixas, pele, mucosa aerodigestiva superior, trato gastrointestinal (TGI) e gânglios. O acometimento pulmonar foi o mais frequente, presente em 12 (70,6%) transplantados renais. Cinco (29,4%) pacientes apresentaram envolvimento pulmonar exclusivo. O segundo acometimento mais frequente foi o de pele, ocorrendo em 6 (35,3%) pacientes, sendo exclusivo em uma (5,9%) paciente. Destaca-se, ainda, o acometimento de mucosa aerodigestiva superior (29,4%) e do TGI (17,6%). Houve, ainda, provável acometimento pleural em dois (11,8%) pacientes e suspeita de acometimento do TGI em mais três (17,6%) pacientes. Se considerarmos os casos confirmados e suspeitos de PCM em TGI, a porcentagem chega a 35,3%.

Considerando os sintomas gerais, a febre ocorreu em 56,3% dos indivíduos.

A perda ponderal mostrou-se bastante frequente e intensa, estando presente em 75,0% dos pacientes.

Apesar do frequente acometimento pulmonar (70,6%) na casuística de transplantados renais, este se mostrou inferior ao esperado para a mesma faixa etária na população geral. A tosse seca e/ou produtiva esteve presente em 90,9% dos casos. Dispneia e/ou hipoxemia ocorreu em 37,5% dos pacientes.

A frequência das formas cutâneas não diferiu muito da esperada entre pacientes não imunossuprimidos na mesma faixa etária.<sup>3,30</sup> As localizações das lesões de pele foram diversas, algumas vezes disseminadas, geralmente em pápulas, placas hiperkeratóticas ou vegetantes, na maioria dos casos em pequena quantidade. É digno de nota a ocorrência da forma cutânea exclusiva, com lesão única, em um dos casos apresentados neste estudo. Provavelmente, deve haver lesões de PCM que passam despercebidas durante exame clínico de rotina.

A ocorrência de lesões em mucosa aerodigestiva superior em 29,4% dos pacientes pode ser considerada abaixo do esperado para a faixa etária.

O mesmo ocorreu com o acometimento ganglionar, presente em apenas 11,8% dos pacientes.

A frequência de acometimento do TGI confirmado (17,6%) e quando também computadas as suspeitas clínicas (35,3%), mostraram-se superiores ao geralmente observado em casuística semelhante, porém não imunossuprimida. Diarreia e perda ponderal estavam presentes em 100% destes casos. É digno de nota o diagnóstico da forma clínica exclusiva do TGI em 2 (11,8%) pacientes.

Assim como a clínica da PCM em PVHA (tabela 4) apresenta-se como uma forma mista entre as formas crônica e aguda da doença, a PCM em transplantados renais apresentou-se, de forma geral, como uma doença frequentemente febril e emagrecedora, tendendo mais para a forma crônica, com quadro respiratório bastante presente e maior acometimento de TGI, porém, com menor acometimento de pele, gânglios e mucosas aerodigestivas superiores. A maior semelhança com a forma crônica da PCM, quando se compara com a população de PVHA, pode ter relação com a faixa etária mais elevada dos transplantados renais.

Deve-se salientar o extenso período mediano de 111 [18-152] dias entre o início dos sintomas e o diagnóstico da PCM nos pacientes transplantados renais, alcançando 275 dias. Os resultados deste estudo pretendem alertar as equipes de saúde que acompanham os transplantados renais para a identificação oportuna de

sinais e sintomas indicativos de atividade da PCM nesta população, reduzindo consideravelmente o tempo de diagnóstico.

#### 4.7 Diagnóstico laboratorial

A proporção de pacientes diagnosticados através de HP e MD foi semelhante ao da população geral e corrobora a importância dos mesmos no diagnóstico da PCM em transplantados renais. A importância do HP e do MD mostra-se ainda mais relevante no TxR visto que a pesquisa de anticorpos séricos foi responsável pelo diagnóstico em apenas 26,7% dos pacientes, três utilizando a IDD e um a CIE. Tal proporção mostrou-se muito aquém do observado na população geral (97,2%) e em PVHA (74,6%).<sup>3,16</sup> A mesma situação ocorreu com relação à cultura, positiva em apenas 13,3% dos casos.

#### 4.8 Diagnóstico por imagem

Dentre os 11 pacientes com acometimento pulmonar e descrição de imagens disponíveis, sete (63,6%) apresentavam lesões nodulares em ambos os pulmões, algumas escavadas. Este padrão mostrou-se bastante característico da PCM em transplantados renais. Lesões fibroatelectásicas e espessamento de septos interlobulares difusos também se mostraram presentes. Dois pacientes (18,2%) apresentaram derrame pleural, porém, sem comprovação da presença de *Paracoccidioides* no líquido pleural.

Faz-se importante ressaltar o início da PCM quase imediatamente após o TxR em um paciente que apresentava TC de tórax evidenciando mínimo espessamento intralobular em bases de ambos os pulmões e um nódulo subpleural apical de 2 mm de diâmetro antes do TxR, considerada, inicialmente, como seqüela de tuberculose.

Apenas um paciente com acometimento de TGI possuía exame de imagem disponível. A TC de abdome mostrou espessamento parietal concêntrico e irregular de segmento de cólon transversal, com redução da luz intestinal.

#### 4.8 Tratamento

Os esquemas utilizados para tratamento da PCM foram bastante diversos e

prescritos para pacientes com diferentes graus de gravidade. Porém, destacam-se as evidências de menor efetividade e a elevada frequência de efeitos adversos da terapia com SMX/TMP nesta casuística. Cinco (29,4%) transplantados iniciaram a terapia da PCM com SMX/TMP. Dentre os 2 (11,8%) pacientes que iniciaram a terapia com SMX/TMP por via oral, ambos necessitaram suspender o tratamento devido a efeitos adversos. Um (5,9%) paciente iniciou tratamento com SMX/TMP por via endovenosa, isoladamente, necessitando retornar a esta via após falha terapêutica tardia ao se transicionar para a via oral. Dois (11,8%) indivíduos iniciaram terapia com SMX/TMP sem referência à via utilizada e, dentre estes, um evoluiu para óbito devido à PCM e outro, o qual fora diagnosticado com PCM dois anos antes do TxR, necessitou que seu tratamento fosse modificado para anfotericina B e, posteriormente, para ICZ, devido à falha terapêutica.

Os efeitos adversos relacionados ao SMX/TMP podem estar relacionados a sua relevante nefrotoxicidade e mielotoxicidade e a prováveis níveis elevados da droga devido ao difícil controle de acordo com função renal dos pacientes.

Dentre os fatores possivelmente relacionados à aparente menor efetividade do tratamento com SMX/TMP, destacam-se a sua menor potência e, talvez, a potencial seleção de resistência do *Paracoccidioides* ao antifúngico, devido ao uso profilático prolongado.

Quatro (23,5%) pacientes iniciaram a terapia com ICZ (provavelmente todos pela via oral). Dois evoluíram bem, sem necessidade de troca da medicação, um evoluiu com cura clínica da PCM, porém, faleceu devido a neurotoxoplasmose e apenas um necessitou de troca de tratamento, após cinco dias de seu início, devido a falha terapêutica. Este paciente faleceu devido a PCM, mesmo após a troca da terapia para anfotericina B lipossomal (ABL).

Estes dados mostram que, apesar da interação medicamentosa com imunossupressores, o ICZ mostrou-se seguro em casos de menor gravidade e sem acometimento de SNC, e na terapia de manutenção.

Quatro (23,5%) pacientes iniciaram o tratamento com anfotericina B. A ABL foi a apresentação prescrita para um destes pacientes, com boa evolução e posterior transição para ICZ. Três pacientes iniciaram a terapia com anfotericina b desoxicolato (ABD). Um paciente evoluiu bem após 7 dias de ABD, transicionada para terapia com ICZ. Outro indivíduo recebeu dose total inicial de 215 mg, sendo transicionado para ICZ devido a efeito adverso (piora de função renal). Devido à

falha terapêutica com ICZ, a ABD foi reintroduzida, porém, o paciente evoluiu para óbito devido à PCM. Por fim, um paciente recebeu dose total de 2g de ABD, evoluindo para cura clínica inicial. Sem terapia de manutenção, reativou a PCM após 20 meses, sendo posteriormente tratado com cetoconazol e com boa evolução. Estes dados talvez indiquem que terapia inicial com anfotericina B deve ser realizada com maior dose acumulada e que a terapia mais prolongada seja indispensável.

Os dados do presente estudo sugerem elevada frequência de eventos adversos após uso de ABD, devendo ser evitada para a população de transplantados renais. Ainda, os resultados acima sugerem que a terapia de manutenção deva ser instituída e mantida por período prolongado, preferencialmente com ICZ, permitindo a lenta recuperação da imunidade específica contra a PCM.

Dois (11,8%) transplantados foram tratados com sulfadiazina, sem citação de dose e tempo de terapia, evoluindo bem.

Um (5,9%) paciente foi diagnosticado após necropsia, não recebendo tratamento para PCM.

Deve-se considerar que a casuística estudada ainda é muito pequena para que se possa extrair sugestões de condutas terapêuticas para a PCM em transplantados renais com maior grau de evidência. Porém, parece ser bastante razoável a introdução de ABL para terapia inicial nos casos mais graves e de ICZ para terapia de manutenção por longo prazo, e como terapia inicial em casos mais leves.

#### 4.9 Desfechos

Ao final do seguimento, a mortalidade geral foi de 35,3%, semelhante à descrita para indivíduos infectados pelo HIV, porém, bem mais elevada que na população geral.<sup>28</sup> A mortalidade tendo como causa a PCM também se mostrou alta, alcançando 23,5%.

Conforme anteriormente descrito, um (33,3%) entre os três pacientes que haviam completado o tratamento ao final do seguimento recidivou a PCM. O fato de não ser prescrita terapia sequencial após o ciclo de 2g de ABD provavelmente tenha contribuído para a reativação da infecção.

Como o rendimento dos exames sorológicos da PCM mostraram-se muito baixos entre os transplantados renais, novos marcadores de recuperação da

imunidade devem ser estudados para melhor indicarem o momento da suspensão da terapia de manutenção.

#### 4.10 Prevenção

Dados sobre a utilização de profilaxia com SMX/TMP na data do diagnóstico da PCM estavam disponíveis para sete pacientes. Destes, três (42,9%) estavam em uso do SMX/TMP, sendo que a dose diária prescrita foi de 400/80 mg para dois deles. Este achado corrobora os observados em população de PVHA diagnosticados com PCM.<sup>28</sup> Deste modo, a suspeita da PCM em transplantados renais deve ser mantida a despeito do uso profilático de SMX/TMP.

Este dado traz evidências de que o uso profilático e frequente de SMX/TMP possa não ser o principal fator associado à relativa baixa incidência de PCM na população de transplantados renais. Ainda, sugere a baixa potência e até mesmo a possibilidade de resistência do *Paracoccidioides* ao SMX/TMP. Contudo, não se pode descartar a possível baixa adesão a esta terapia profilática.

O uso de profilaxia secundária após o TxR para os pacientes que apresentaram PCM prévia ainda carece de maiores evidências científicas.

#### 4.11 Pontos fortes e limitações do estudo

Dentre os pontos fortes do estudo, destacam-se a busca sistemática da literatura, que permitiu identificar o maior número possível de casos de PCM em transplantados renais, a descrição mais detalhada dos novos casos descritos e, apesar da nova casuística apresentada ser formada por apenas cinco indivíduos, a mesma representou 41,7% dos 12 casos descritos até então e, praticamente, um terço de todos os casos descritos de PCM em transplantados renais até o momento.

Dentre as limitações do estudo, a baixa qualidade e a limitada quantidade de dados disponíveis através de estudos retrospectivos, relatos e séries de casos e resumos de anais de congressos representam importante fonte de viés. A carência de homogeneidade dos dados entre os estudos também se mostrou muito relevante. Apesar da ampliação da casuística em 41,7%, o número total de casos descritos ainda se mostra bastante limitado para alcançar graus mais elevados de evidência científica sobre o comportamento da PCM em transplantados renais.

#### 4.12 Considerações finais

Apesar da pequena casuística ainda disponível, algumas evidências científicas sobre o comportamento da PCM em transplantados renais podem ser consideradas, de acordo com os dados obtidos pelo presente estudo.

A PCM em transplantados renais acometeu indivíduos com histórico importante de exposição epidemiológica e com idade similar à identificada na forma crônica. Predominou o sexo masculino, porém, em menor proporção que a da população geral de pacientes com PCM.

O início da doença foi tardio e, dentre a sintomatologia observada, destacaram-se febre, perda de peso, tosse, dispneia, lesões em pele, diarreia, lesões em mucosas aerodigestivas superiores e, em menor grau, adenomegalia. A forma clínica identificada assemelhou-se mais com a forma crônica da PCM. Contudo, o quadro respiratório esteve mais presente, houve maior acometimento de TGI, e o acometimento de gânglios e mucosas aerodigestivas superiores foi menos frequente.

O diagnóstico laboratorial foi realizado, na maioria das vezes, através de exame histopatológico e micológico direto, chamando a atenção o baixo rendimento dos exames sorológicos. O padrão radiológico mais prevalente nas formas pulmonares foram os infiltrados nodulares, algumas vezes escavados.

Os dados sobre tratamento da PCM mostraram evidências de que a ABL deva ser utilizada como terapia inicial nos casos mais graves da doença e que o ICZ deva ser a terapia preferencial de manutenção e, ainda, como terapia inicial em casos mais leves e sem acometimento de SNC. A terapia de manutenção deverá ser mantida período prolongado.

A suspeita de PCM deve ser mantida, mesmo que o paciente esteja em uso profilático de SMX/TMP.

A mortalidade geral e específica da PCM em transplantados renais foi elevada.

Por fim, estudos multicêntricos devem ser realizados com o intuito de identificar maior número de casos de PCM em transplantados renais.

#### **CONFLITOS DE INTERESSE**

Os autores deste manuscrito não possuem conflitos de interesse a declarar.

## REFERÊNCIAS

1. Teixeira MM, Theodoro RC, Oliveira FF, Machado GC, Hahn RC, Bagagli E, et al. *Paracoccidioides lutzii* sp. nov.: biological and clinical implications. *Med Mycol.* 2014;52(1):19-28.
2. Martinez R. New trends in paracoccidioidomycosis epidemiology. *J. Fungi.* 2017;3(1):1.
3. Shikanai-Yasuda MA, Mendes RP, Colombo AL, Queiroz-Telles F, Kono ASG, Paniago AM, et al. Brazilian guidelines for the clinical management of paracoccidioidomycosis. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2017; 715-740.
4. Vieira GD, Alves TC, Lima SMD, Camargo LMA, Sousa CM. Paracoccidioidomycosis in a western Brazilian Amazon State: Clinical-epidemiologic profile and spatial distribution of the disease. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2014;47(1):63-8.
5. Coutinho ZF, Silva D, Lazéra M, Petri V, Oliveira RM, Sabroza PC, et al. Paracoccidioidomycosis mortality in Brazil (1980-1995). *Cad Saúde Pública.* 2002;18(5):1441-54.
6. Prado M, Silva MB, Laurenti R, Travassos LR, Taborda CP. Mortality due to systemic mycosis as a primary cause of death or in association with AIDS in Brazil: Review from 1996 to 2006. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.* 2009;104:513–21.
7. Benard G. An overview of the immunopathology of human paracoccidioidomycosis. *Mycopathologia.* 2008;165(4-5):209-21.
8. Benard G, Romano CC, Cacere CR, Juvenale M, Mendes-Giannini MJ, Duarte AJ. Imbalance of IL-2, IFN-gamma and IL-10 secretion in the immunosuppression associated with human paracoccidioidomycosis. *Cytokine.* 2001;13(4):248-52.
9. Oliveira SJ, Mamoni RL, Musatti CC, Papaiordanou PM, Blotta MH. Cytokines and lymphocyte proliferation in juvenile and adult forms of paracoccidioidomycosis: comparison with infected and non-infected controls. *Microbes Infect.* 2002;4(2):139-44.
10. de Castro LF, Ferreira MC, da Silva RM, Blotta MH, Longhi LN, Mamoni RL.

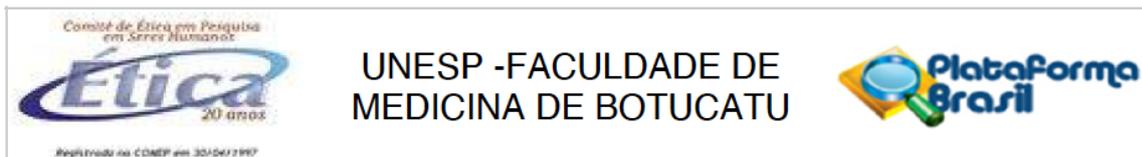
- Characterization of the immune response in human paracoccidioidomycosis. *J Infect.* 2013;67(5):470-85.
11. Cavassani KA, Campanelli AP, Moreira AP, Vancim JO, Vitali LH, Mamede RC, et al. Systemic and local characterization of regulatory T cells in a chronic fungal infection in humans. *J Immunol.* 2006;177(9):5811-8.
  12. Ferreira MC, de Oliveira RT, da Silva RM, Blotta MH, Mamoni RL. Involvement of regulatory T cells in the immunosuppression characteristic of patients with paracoccidioidomycosis. *Infect Immun.* 2010;78(10):4392-401.
  13. Carvalho FMC, Busser FD, Freitas VLT, Furucho CR, Sadahiro A, Kono ASG, et al. Polymorphisms on IFNG, IL12B and IL12RB1 genes and paracoccidioidomycosis in the Brazilian population. *Infect Genet Evol.* 2016;43:245-51.
  14. Romano CC, Mendes-Giannini MJ, Duarte AJ, Benard G. IL-12 and neutralization of endogenous IL-10 revert the in vitro antigen-specific cellular immunosuppression of paracoccidioidomycosis patients. *Cytokine.* 2002;18(3):149-57.
  15. Romano CC, Mendes-Giannini MJS, Duarte AJ, Benard G. The role of interleukin-10 in the differential expression of interleukin-12p70 and its beta2 receptor on patients with active or treated paracoccidioidomycosis and healthy infected subjects. *Clin Immunol.* 2005;114(1):86-94.
  16. Morejón KM, Machado AA, Martínez R. Paracoccidioidomycosis in patients infected with and not infected with human immunodeficiency virus: a case control study. *Am J Trop Med Hyg.* 2009;80(1):359-66.
  17. Almeida FA, Neves FF, Mora DJ, Reis TA, Sotini DM, Ribeiro BM, et al. Paracoccidioidomycosis in Brazilian patients with and without human immunodeficiency virus infection. *Am J Trop Med Hyg.* 2017;96(2):368-72.
  18. Sugar AM, Restrepo A, Stevens DA. Paracoccidioidomycosis in the immunosuppressed host: Report of a case and review of the literature. *Am Rev Respir Dis.* 1984;129:340-42.
  19. Shikanai-Yasuda MA, Duarte MI, Nunes DF, Lacaz CS, Sabbaga E, Abdala E, et al. Paracoccidioidomycosis in a renal transplant recipient. *J Med Vet Mycol.* 1995;33(6):411-4.
  20. Zavascki AP, Bienardt JC, Severo LC. Paracoccidioidomycosis in organ transplant recipient: Case report. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*

- 2004;46(5):279–81.
21. Pontes AM, Borborema J, Correia CR, de Almeida WL, Maciel RF. A rare paracoccidioidomycosis diagnosis in a kidney transplant receptor: case report. *Transpl Proc.* 2015;47(4):1048-50.
  22. Moysés Neto M, Muglia V, Batista MEPN, et al. Infecção por fungos e transplante renal: análise nos primeiros 500 pacientes transplantados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto e USP. *J Bras Nefrol.* 1995;17(3):162–70.
  23. Radisic MV, Linares L, Afeltra J, Pujato N, Vitale RG, Bravo M, et al. Acute pulmonary involvement by paracoccidioidomycosis disease immediately after kidney transplantation: case report and literature review. *Transpl Infect Dis.* 2017;19(2):e-12655.
  24. Góes HFO, Durães SMB, Lima CS, Souza MB, Vilar EAG, Dalston MO. Paracoccidioidomycosis in a renal transplant recipient. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo.* 2016;58:12.
  25. Marchi MFS, Santos FG, Simão DR. Paracoccidioidomicose intestinal em paciente transplantado renal: relato de caso. *Anais do XV Congresso Brasileiro de Transplantes.* 2017 <https://sistemaparaevento.com.br/evento/abto2017/trabalhosaprovados/naintegra/4427>. Accessed May 3, 2018.
  26. Silva DP, Hangai KT, Piné, RA. Paracoccidioidomicose disseminado em paciente transplantado renal: relato de caso. *Anais do XVI Congresso Brasileiro de Transplantes.* 2019 <https://sistemaparaevento.com.br/evento/abto2019/trabalhosaprovados/naintegra/12428>. Accessed Sept 19, 2020.
  27. Silva BKS, Santos RG, Mota LGS, Branco LG, Silva CJG, Corrêa MRL, et al. Paracoccidioidomicose em paciente transplantado: relato de caso. *Anais do XVI Congresso Brasileiro de Transplantes.* 2019. <https://sistemaparaevento.com.br/evento/abto2019/trabalhosaprovados/naintegra/12331>. Accessed Sept 19, 2020.
  28. Almeida Jr JN, Peçanha-Pietrobon PM, Colombo AC. Paracoccidioidomycosis in Immunocompromised Patients: A Literature Review. *J. fungi.* 2019;5(1):2.
  29. dos Santos WA, da Silva BM, Passos ED, Zandonade E, Falqueto A.

Associação entre tabagismo e paracoccidioidomicose: um estudo de caso-controle no Estado do Espírito Santo, Brasil. *Cad Saúde Pública*. 2003;19(1):245-53.

30. Marques SA, Cortez DB, Lastoria JC, Camargo RMP, Marques MEA. Paracoccidioidomicose: Frequência, morfologia e patogênese de lesões tegumentares. *An Bras Dermatol*. 2007;82:411-7.
31. Bellissimo-Rodrigues F, Bollela VR, Da Fonseca BA, Martinez R. Endemic paracoccidioidomycosis: relationship between clinical presentation and patients' demographic features. *Med Mycol*. 2013;51:313-8.





## PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** PARACOCCIDIODOMICOSE EM TRANSPLANTADOS RENAIIS

**Pesquisador:** Ricardo Augusto Monteiro de Barros Almeida

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 94086618.9.0000.5411

**Instituição Proponente:** Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 2.810.620

#### **Apresentação do Projeto:**

O trabalho "PARACOCCIDIODOMICOSE EM TRANSPLANTADOS RENAIIS" tem caráter retrospectivo e multicêntrico. Tem importância clínica e científica para os pacientes transplantados renais.

#### **Objetivo da Pesquisa:**

O objetivo geral deste projeto será estudar o comportamento da paracoccidiodomicose em pacientes transplantados renais e identificar e relatar casos de paracoccidiodomicose em pacientes transplantados renais ainda não publicados na literatura.

#### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Os riscos para os pacientes deverão ser mínimos, basicamente relacionados à confidencialidade de seus dados pessoais, a qual será garantida pelos autores do projeto. Espera-se que a compilação dos dados previamente publicados na literatura e dos novos dados originados a partir dos casos identificados através do presente estudo possam auxiliar na identificação dos padrões de comportamento epidemiológico, clínico, diagnóstico, terapêutico e preventivo específicos da PCM dentro da população de transplantados renais.

#### **Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Pesquisa de grande interesse científica, bom planejamento, sendo provavelmente exequível devido as co-participações.

#### **Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Todos os termos obrigatórios foram corretamente postados. Foi solicitada a não realização do

**Endereço:** Chácara Butignolli, s/n

**Bairro:** Rubião Junior

**UF:** SP

**Município:** BOTUCATU

**CEP:** 18.618-970

**Telefone:** (14)3880-1609

**E-mail:** cep@fmb.unesp.br

Continuação do Parecer: 2.810.620

TCLE devido o caráter histórico e retrospectivo da pesquisa.

**Recomendações:**

Não há.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

O projeto de pesquisa encontra-se APROVADO.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Conforme deliberação do Colegiado em reunião ordinária do Comitê de Ética em Pesquisa da FMB/UNESP, realizada em 06 de agosto de 2018, o projeto encontra-se APROVADO, sem necessidade de envio à CONEP.

No entanto, informamos que ao final da execução da pesquisa, seja enviado o "Relatório Final de Atividades", na forma de "Notificação", via sistema Plataforma Brasil.

Atenciosamente,

Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1141824.pdf	25/06/2018 10:42:13		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Anuencia_HRIM.pdf	25/06/2018 10:40:55	Ricardo Augusto Monteiro de Barros Almeida	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Anuencia_HCUSP.pdf	14/06/2018 11:22:59	Ricardo Augusto Monteiro de Barros Almeida	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Anuencia_Unicamp.pdf	08/06/2018 12:58:35	Ricardo Augusto Monteiro de Barros Almeida	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Anuencia_FMB.pdf	08/06/2018 12:57:33	Ricardo Augusto Monteiro de Barros Almeida	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Anuencia_HCFMB.pdf	08/06/2018 12:57:12	Ricardo Augusto Monteiro de Barros Almeida	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Paracoccidiodomicose_TxR_CEP.pdf	08/06/2018 12:54:04	Ricardo Augusto Monteiro de Barros Almeida	Aceito

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

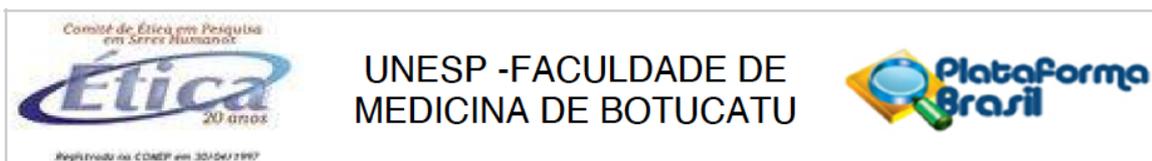
CEP: 18.618-970

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

E-mail: cep@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 2.810.620

Folha de Rosto	FolhaDeRostoAssinada.pdf	08/06/2018 12:35:36	Ricardo Augusto Monteiro de Barros Almeida	Aceito
----------------	--------------------------	------------------------	--	--------

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

BOTUCATU, 09 de Agosto de 2018

---

**Assinado por:**  
**SILVANA ANDREA MOLINA LIMA**  
(Coordenador)

**Endereço:** Chácara Butignolli , s/n  
**Bairro:** Rubião Junior **CEP:** 18.618-970  
**UF:** SP **Município:** BOTUCATU  
**Telefone:** (14)3880-1609 **E-mail:** cep@fmb.unesp.br