



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO  
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO  
INTEGRADO EM MEDICINA**

**MARTA ISABEL MATIAS PIRES ALVES**

***INFECÇÕES FÚNGICAS DA PELE EM  
TRANSPLANTADOS RENAIIS***

**ARTIGO DE REVISÃO**

**ÁREA CIENTÍFICA DE DERMATOLOGIA**

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:  
DOUTORA MARIA MARGARIDA MARTINS GONÇALO**

**MARÇO/ 2015**

# **INFECCÕES FÚNGICAS DA PELE EM TRANSPLANTADOS RENAIIS**

Artigo de Revisão

**Marta Isabel Matias Pires Alves<sup>1</sup>**

Rua Ribeiro Sanches, Edifício Europa, Lote 1B, 5º esquerdo

3030-387 Coimbra

<sup>1</sup>Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

Nº de aluno: 2000150630

Telemóvel: 914235993

[martampa@hotmail.com](mailto:martampa@hotmail.com)

Trabalho Realizado sob Orientação de:

**Maria Margarida Martins Gonçalo<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

<sup>2</sup>Serviço de Dermatologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

# ÍNDICE

RESUMO / ABSTRACT.....	1
PALAVRAS-CHAVE / KEYWORDS.....	5
LISTA DE ABREVIATURAS E ACRÓNIMOS.....	6
INTRODUÇÃO.....	7
MATERIAIS E MÉTODOS.....	10
RESULTADOS.....	11
MECANISMOS DE DEFESA ANTI-FÚNGICA NOS RECEPTORES DE TRANSPLANTE DE ORGÃO SÓLIDO.....	11
CRONOGRAMA DAS INFECÇÕES PÓS-TRANSPLANTE EM RECEPTORES DE TRANSPLANTE DE ORGÃO SÓLIDO.....	12
TIPOS DE INFECÇÕES FÚNGICAS CUTÂNEAS EM TRANSPLANTADOS RENAIS.....	15
DERMATÓFITOS.....	15
LEVEDURAS.....	17
SAPRÓFITAS.....	19
DIAGNÓSTICO DAS INFECÇÕES FÚNGICAS.....	27
TERAPÊUTICA ANTIFÚNGICA.....	28
TERAPÊUTICA IMUNOSSUPRESSORA.....	33
INTERACÇÕES ENTRE FÁRMACOS ANTIFÚNGICOS E IMUNOSSUPRESSORES.....	36
DISCUSSÃO.....	40
CONCLUSÃO.....	42
AGRADECIMENTOS	
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	i - xvi

## RESUMO

**Introdução:** O desenvolvimento de potentes agentes imunossupressores representa um dos avanços mais significativos na transplantação de órgãos sólidos. No entanto, o seu uso na prevenção e tratamento da rejeição encontra-se intimamente relacionado com o desenvolvimento de maior número de infecções e alteração do espectro das infecções que ocorrem após o transplante renal. Apesar do declínio dramático na incidência de infecções fatais que marcou os sucessos iniciais da transplantação renal, a infecção continua a ser uma importante causa de morbidade e mortalidade. Neste contexto que condiciona sobretudo uma diminuição das defesas antimicrobianas dependentes da imunidade mediada por linfócitos T, algumas infecções são particularmente frequentes ou seguem um curso evolutivo diferente, nomeadamente as infecções por vírus, bactérias intracelulares e fungos, tanto dermatófitos e leveduras como fungos saprófitas.

**Objectivo:** O presente trabalho pretende realizar uma revisão das infecções fúngicas cutâneas que ocorrem mais frequentemente em transplantados renais, focando os seus aspectos clínico-evolutivos anormais bem como as condicionantes à sua terapêutica.

**Materiais e Métodos:** O tema foi revisto utilizando a interface de pesquisa bibliográfica de conhecimento online – Elsevier, Wiley e Pubmed da Medline, utilizando as palavras-chave, na língua inglesa, “fungal skin infections kidney transplantation”, “antifungal drugs kidney transplantation”, “immunosuppression drugs kidney transplantation”, “interactions antifungal immunosuppressants”. Os resultados de pesquisa foram restringidos a artigos em inglês, francês, espanhol e português, publicados desde o ano 1988 até à actualidade. Os artigos foram seleccionados pela relevância do seu conteúdo, sendo que alguns foram excluídos pelo facto de existirem artigos semelhantes mais recentes.

**Resultados:** As infecções fúngicas cutâneas ou superficiais são causadas principalmente por dermatófitos, leveduras e fungos saprófitas. Nos receptores de transplante renal é fundamental o diagnóstico precoce das dermatoses fúngicas, para subseqüente tratamento adequado. Os fármacos antifúngicos tópicos são habitualmente insuficientes em transplantados renais, sendo habitualmente necessário recorrer a antifúngicos sistêmicos, que devem ser seleccionados em função do agente causal e da terapêutica imunossupressora a realizar pelo doente. Os inibidores da calcineurina têm sido o pilar da terapêutica imunossupressora em transplantação. Contudo, o uso destes fármacos conduz a nefrotoxicidade, que é uma causa importante de falência a longo prazo do enxerto. O surgimento de agentes não-nefrotóxicos potentes, como os inibidores da mTOR possibilitou a redução/suspensão dos inibidores da calcineurina precocemente no pós-transplante. Os antifúngicos do grupo dos azóis inibem as enzimas do CYP450 que metabolizam os agentes inibidores da calcineurina e os inibidores da mTOR. A antecipação destas interacções permite a utilização destes agentes juntos, e a minimização da toxicidade e/ou das concentrações supratrapêuticas dos imunossupressores no início da terapêutica antifúngica azólica.

**Conclusão:** As dermatoses fúngicas são frequentes em transplantados renais, e a sua ocorrência aumenta progressivamente com o tempo decorrido a partir do transplante, sendo importante a sua monitorização. O tratamento das infecções fúngicas cutâneas obriga a uma monitorização farmacodinâmica com manutenção de níveis séricos dos fármacos imunossupressores dentro do intervalo terapêutico, devido a possíveis interacções com os fármacos antifúngicos. A adequação da imunossupressão consoante o risco imunológico do doente pode proporcionar o balanço pretendido da imunossupressão adequada com o mínimo de infecções oportunistas. A investigação multicêntrica é certamente uma contribuição valiosa para os cuidados ao doente.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** The development of potent immunosuppressive agents is one of the most significant advances in solid organ transplantation. However, its use in the prevention and treatment of rejection is closely related to the development of a higher number of infections and change of the spectrum of infections occurring after kidney transplantation. Despite the dramatic decline in the incidence of fatal infections that scored initial success in renal transplantation, infection remains a major cause of morbidity and mortality. In this context that conditions mainly a decrease in antimicrobial defenses dependent cellular immunity mediated by T lymphocytes, some infections are particularly frequent or follow a different course of evolution, in particular infections by viruses, intracellular bacteria and fungi, dermatophytes and yeasts so as saprophytic fungi.

**Objective:** This paper aims to conduct a review of fungal skin infections that occur most frequently in renal transplant patients, focusing their abnormal clinical and evolutionary aspects and the conditions of their therapy.

**Material and Methods:** The subject was reviewed through the literature search interface online knowledge – Elsevier, Wiley and Pubmed of Medline, using the keywords in the English language, “fungal skin infections kidney transplantation”, “antifungal drugs kidney transplantation”, “immunosuppression drugs kidney transplantation”, “interactions antifungal immunosuppressants”. The results of the research were restricted to articles in English, French, Spanish and Portuguese, published since 1988 to the present. The articles were selected by the relevance of their content, some of which were excluded due to the similarity with more recent articles.

**Results:** Cutaneous or superficial fungal infections are mainly caused by dermatophytes, yeasts and fungi saprophytes. In renal transplant recipients is crucial early diagnosis of fungal dermatosis, for subsequent adequate treatment. The topical antifungal drugs are usually insufficient in renal transplant patients, usually with need for systemic antifungals, which should be selected on the basis of the causative agent and immunosuppressive therapy to be carried out by the patient. Calcineurin inhibitors have been the cornerstone of immunosuppressive therapy in transplantation. However, the use of these drugs leads to nephrotoxicity, which is an important cause of long-term failure of the graft. The emergence of powerful non-nephrotoxic agents, such as mTOR inhibitors enabled the reduction / suspension of calcineurin inhibitors early after transplantation. The antifungal azole group inhibit the CYP450 enzymes that metabolize calcineurin inhibitors and mTOR inhibitors. Anticipating these interactions allows the use of these agents together, and minimize the toxicity and / or supratherapeutic concentration of immunosuppressive at the beginning of therapy with azole antifungal agents.

**Conclusion:** Fungal skin diseases are common in renal transplant recipients, and its occurrence increases progressively with the elapsed time from the transplant; it is important their monitoring. The treatment of fungal skin infections requires a pharmacodynamics monitoring maintenance of serum levels of immunosuppressive drugs within the therapeutic range due to possible interactions with antifungal drugs. The suitability of immunosuppression depending on the patient's immune risk can provide the desired balance of adequate immunosuppression with minimal opportunistic infections. The multicenter research is certainly a valuable contribution to the care of the patient.

## **PALAVRAS-CHAVE**

Infecções fúngicas da pele; antifúngicos; interações medicamentosas; imunossupressão; transplantação renal

## **KEYWORDS**

Skinfungal infections; antifungal; drug interactions; immunosuppression; kidney transplantation



## **LISTA DE ABREVIATURAS E ACRÓNIMOS**

CHUC – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

CYP – Citocromo P450

IFN – Interferão

IL – Interleucina

mTOR– mammalian target of rapamycin

PAS – Ácido Periódico de Schiff

PCR – Reacção de Polimerase em Cadeia

WB – Western Blotting

## INTRODUÇÃO

A transplantação é um processo que consiste na extracção de células, tecidos ou órgãos de um indivíduo (doador) e implantação no mesmo ou noutra indivíduo (receptor). Durante as últimas décadas, com o desenvolvimento de novas técnicas cirúrgicas e de potentes fármacos imunossuppressores, a transplantação de órgãos sólidos estabeleceu-se como uma modalidade terapêutica amplamente aceite, largamente utilizada, e bem-sucedida no tratamento de doenças de órgãos em fase terminal.

A primeira descrição de um transplante renal na literatura médica ocorreu em 1902 pela Sociedade Médica de Viena, e foi realizada pelo cirurgião polaco Emerich Ullmann. Tratou-se de um rim auto-transplantado no pescoço de um cão.[1] No mesmo ano, o Dr. Ullman realizou outra experiência – um xenotransplante – um rim suíno foi anastomosado no cotovelo de uma mulher com uma doença renal terminal. Este procedimento, no entanto, não foi bem-sucedido, e a doente faleceu.[2] De 1950 em diante, Murray *et al.*, com um melhor conhecimento da imunossupressão farmacológica, transplantaram com sucesso órgãos sólidos, o que resultou no rápido aumento do número de transplantes ao longo dos anos até à actualidade.[3]

A melhoria das técnicas de preservação de órgãos, procedimentos cirúrgicos, tratamento da rejeição, profilaxia e tratamento da infecção pós-transplante, contribuíram para o sucesso da transplantação de órgãos sólidos no tratamento de doenças incuráveis de um órgão. Entre os avanços mais nítidos na transplantação de órgãos sólidos conta-se o desenvolvimento de potentes agentes imunossuppressores.

A pele é um elemento activo do sistema imunitário, o que pode ser constatado pelas semelhanças moleculares, funcionais e anatómicas com as células epiteliais do timo, um órgão reconhecidamente imunitário. É o maior órgão humano, responsável não só pela produção da camada córnea com uma importante protecção mecânica, mas

também funcionando como barreira físico-química e imunológica contra agentes externos. A pele também é responsável pela produção, nos queratinócitos, de substâncias semelhantes aos factores tímicos responsáveis pela maturação dos linfócitos T, que, em conjunto com as células de Langerhans, células primordiais na apresentação de antígenos, e múltiplas células imunocompetentes da derme constituem o sistema imunitário cutâneo – “Skin associated Lymphoid tissue”.

Todos estes mecanismos de defesa estão comprometidos pela utilização crónica de fármacos imunossupressores, e também como resultado de alterações metabólicas devido à deficiente função do enxerto renal, tais como o aumento de metilguanidina secundário à uremia, conduzindo a uma inibição da função dos linfócitos.[4] Com efeito, uma alternativa válida para o tratamento da insuficiência renal crónica, o transplante renal, representou uma revolução para este grupo de doentes, que antes apresentavam apenas a hemodiálise ou a diálise peritoneal como opções de tratamento, mas associadas a maiores taxas de morbilidade e de mortalidade, bem como a deterioração da qualidade de vida. Os transplantes alteraram esta situação. Contudo, a imunossupressão prolongada simultaneamente aumentou a sobrevivência destes doentes, mas também teve uma influência directa sobre os mecanismos de defesa imunitária, com consequente diminuição da imunidade celular e aumento da susceptibilidade a várias dermatoses, particularmente as de etiologia infecciosa.[5]

Actualmente, os objectivos da terapêutica imunossupressora nos receptores de transplante de órgãos sólidos já não se limitam ao controlo dos episódios de rejeição do transplante, mas incluem a redução dos efeitos colaterais tóxicos associados, das complicações metabólicas a longo prazo, bem como do potencial de malignidade. Neste sentido, os avanços na imunossupressão que têm sido feitos nos últimos anos têm sido significativos.

No entanto, o seu uso na prevenção e tratamento da rejeição encontra-se intimamente relacionado com o desenvolvimento de infecção, e alteração do espectro das infecções que ocorrem após o transplante renal. Apesar do declínio dramático na incidência de infecções fatais que marcou os sucessos iniciais da transplantação renal, a infecção continua a ser uma importante causa de morbidade e mortalidade. A alta taxa de infecções neste grupo de doentes reflecte directamente a intrincada relação entre o estado de imunossupressão e a exposição ambiental.

Neste contexto, que condiciona sobretudo uma diminuição das defesas antimicrobianas dependentes da imunidade mediada por linfócitos T, algumas infecções são particularmente frequentes ou seguem um curso evolutivo diferente, nomeadamente as infecções por vírus, bactérias intracelulares e fungos, tanto dermatófitos e leveduras como fungos saprófitas.

A alta morbidade e mortalidade associadas às infecções fúngicas em transplantados renais exigem terapêutica urgente com antifúngicos; no entanto, o tratamento destas infecções pode ser um desafio, devido às dificuldades encontradas com o uso de certos fármacos antifúngicos, e a sua toxicidade ou interacção com fármacos imunossupressores.

**OBJECTIVO:** O presente trabalho pretende realizar uma revisão das infecções fúngicas cutâneas que ocorrem mais frequentemente em transplantados renais, focando os seus aspectos clínico-evolutivos anormais bem como as condicionantes à sua terapêutica.

## **MATERIAIS E MÉTODOS**

O tema foi revisto utilizando a interface de pesquisa bibliográfica de conhecimento online – Elsevier, Wiley e Pubmed da Medline – utilizando as palavras-chave, na língua inglesa, “fungal skin infections kidney transplantation”, “antifungal drugs kidney transplantation”, “immunossuppression drugs kidney transplantation”, “interactions antifungal immunosuppressants”. As pesquisas efectuadas nas bases de dados referidas forneceram mais de 2000 referências. Os resultados de pesquisa foram restringidos a artigos em inglês, espanhol e português, publicados desde o ano 1988 até à actualidade. Os artigos foram seleccionados pela relevância do seu conteúdo, sendo que alguns foram excluídos pelo facto de existirem artigos semelhantes mais recentes.

## RESULTADOS

### MECANISMOS DE DEFESA ANTIFÚNGICA NOS RECEPTORES DE TRANSPLANTE DE ÓRGÃO SÓLIDO

O Homem apresenta uma ampla gama de mecanismos de defesa do hospedeiro contra a invasão de fungos. A maioria das micoses graves ocorre em indivíduos que têm um ou mais destes mecanismos de defesa em défice, como é o grupo dos receptores de transplante de órgãos sólidos. Os mecanismos de defesa não associados ao sistema imunitário incluem as barreiras intrínsecas à pele e mucosas, a competição da flora bacteriana normal, os mecanismos de transporte mucociliar, e os produtos fungistáticos no soro, tais como, quelantes de metais. Entre os mecanismos imunológicos, encontram-se a activação de mecanismos da imunidade inata, nomeadamente os mediados pelos receptores Toll-like (TLRs) nomeadamente dos tipos 2, 4 e 9, receptores de lectina do tipo C e subsequente produção dos respectivos péptidos antimicrobianos, ou a activação do sistema do complemento, a função fagocítica de múltiplas células da pele e do sangue. A resposta imunitária adquirida pode envolver uma resposta mediada por anticorpos que facilita o reconhecimento de fungos por receptores específicos localizados nas células do sistema imunitário e fagocítico, e a resposta mediada por linfócitos T. Uma resposta inflamatória exuberante a antigénios fúngicos pode resultar em morbidade e mortalidade devido aos danos causados nos tecidos do hospedeiro. Por outro lado alterações quantitativas e qualitativas da função fagocítica bem como o comprometimento da imunidade mediada por células, particularmente linfócitos T, predispõem ao desenvolvimento de infecções fúngicas, em receptores de transplante de órgãos sólidos, e permitem a sua progressão sem a adequada resposta imuno-inflamatória. O conhecimento do tipo de imunossupressão a que o indivíduo esteve

exposto permite ao clínico prever quais as infecções fúngicas para as quais é susceptível, e está predisposto.

Um factor predisponente para infecção fúngica no receptor de transplante é a sua condição pré-intervenção cirúrgica [ou seja, a presença de doença de órgão em fase terminal (uremia, cirrose, cardiomiopatia), o estado nutricional, a função do baço]. Factores nosocomiais que causam alterações na flora microbiana incluem procedimentos cirúrgicos e/ou invasivos, o ambiente hospitalar e das unidades de cuidados intensivos, a presença de microrganismos multirresistentes a nível hospitalar, a administração de antibióticos e a imunossupressão. As defesas de primeira linha são alteradas ou desviadas durante a cirurgia e com o uso de dispositivos invasivos. As defesas de segunda linha são alteradas com potentes fármacos imunossupressores.

Com efeito, mais do que 50% dos receptores de transplante alogénico evidenciam infecção activa durante os primeiros 6 meses pós-transplante, e a infecção continua a ser a causa mais comum de morte em todas as fases do período pós-transplante.[6]

## CRONOGRAMA DAS INFECÇÕES PÓS-TRANSPLANTE EM RECEPTORES DE TRANSPLANTE DE ÓRGÃO SÓLIDO

A relação entre a imunoterapia e a infecção exige uma abordagem terapêutica que é baseada na familiaridade com a linha do tempo de infecções específicas pós-transplante.

Esta linha do tempo é útil no diagnóstico diferencial da infecção e no desenvolvimento de estratégias preventivas. Existem três intervalos de tempo, durante os quais a infecção pode ocorrer no período pós-transplante: primeiro mês, segundo até ao sexto mês, e depois do sexto mês. Estes períodos de tempo são influenciados por

factores cirúrgicos, o tipo e grau de imunossupressão, e localização geográfica e exposição ambiental dos centros de transplantação.[7]

A maioria das infecções que ocorrem no primeiro mês pós-transplante é semelhante ao observado nos restantes doentes cirúrgicos. O elevado grau de imunossupressão durante este primeiro mês exacerba essas infecções em transplantados, mas o estado de imunossupressão não foi prolongado o suficiente para favorecer o desenvolvimento de infecções oportunistas.[8] As infecções durante este intervalo de tempo incluem sobretudo infecções bacterianas, pneumonia nosocomial, infecções do tracto urinário, bacteriemias associadas a dispositivos intravenosos, e infecções secundárias a cateteres de drenagem biliar, torácica, e outros. As infecções comuns no ambiente hospitalar e nas unidades de cuidados intensivos durante o primeiro mês, também incluem a colite associada a *Clostridium difficile*. No entanto, os surtos de infecções causadas por agentes patogénicos, como *Aspergillus* spp., *Malassezia* spp., *Legionella* spp., enterococos resistentes à vancomicina, ou vírus sincicial respiratório indicam uma exposição nosocomial incomum e devem ser accionadas medidas de controlo da infecção. Existem contudo neste período com maior frequência lesões cutâneas por *Candida* spp., com inflamação exuberante das pregas, particularmente em diabéticos e obesos.

Após o primeiro mês, os vírus pertencentes à família dos herpesvírus [citomegalovírus (CMV), vírus herpes simplex (HSV) e vírus Epstein-Barr (EBV)], *Listeria*, e *Nocardia* são os agentes patogénicos mais comuns.

A infecção pelo fungo *Criptococcus* spp., sobretudo com manifestações extracutâneas - doença pulmonar e/ou do sistema nervoso central - ocorre quase exclusivamente 4-6 meses após o transplante. Infecções adquiridas na comunidade, incluindo as secundárias a vírus respiratórios, e síndromes relacionadas com



infecções virais crônicas [por exemplo, vírus da hepatite, CMV, EBV, vírus varicela-zóster (VZV) e papilomavírus] manifestam-se habitualmente após o sexto mês. Também, a partir deste mês, a incidência das dermatofitoses aumenta com o tempo decorrido após o transplante.

As espécies fúngicas *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* e *Blastomyces* spp. podem ocorrer em qualquer momento no período pós-transplante.[9]

Vírus como o vírus da hepatite B (HBV), vírus da hepatite C (HCV), CMV, herpesvírus humano (HHV) tipo 6 (HHV-6), HHV-8, e EBV interagem com o sistema imunitário, potenciando, assim, a imunomodulação, e contribuindo para um aumento do estado de imunossupressão e do risco de desenvolvimento de doença linfoproliferativa pós-transplante e sarcoma de Kaposi, bem como de infecções bacterianas e fúngicas.[10]

Os fungos são cada vez mais reconhecidos como importantes agentes patogênicos em receptores de transplante, com taxas de incidência entre 5% e 40%.[11,12]

A prevalência de infecções fúngicas em transplantados renais nas publicações científicas varia de 7 a 73,6%.[13,14]

As infecções fúngicas podem ocorrer no início do período de pós-transplante, ou seja entre a realização do transplante e o sexto mês pós-transplante, em até 50% dos receptores de transplante.[15,16]

As infecções fúngicas podem ser cutâneas ou superficiais, subcutâneas, ou sistêmicas, dependendo das características do fungo e do hospedeiro. Estas infecções são geralmente classificadas em: infecção primária, com elevado risco de disseminação; reactivação de infecção, associada a uma das micoses sistêmicas endêmicas ou de localização geográfica restrita; ou infecção oportunista por espécies de fungos que raramente causam infecção em indivíduos imunocompetentes.[11]

As infecções fúngicas cutâneas ou superficiais, às quais se dedica o presente trabalho, estão confinadas ao estrato córneo, cabelo, pêlos e unhas, e são causadas principalmente por dermatófitos, leveduras e fungos saprófitas.[17] A pele pode representar um local primário de infecção com potencial de disseminação, ou uma manifestação de infecção sistêmica.

## TIPOS DE INFECÇÕES FÚNGICAS CUTÂNEAS EM TRANSPLANTADOS RENAIIS

### DERMATÓFITOS

As dermatofitoses (*tinea* ou tinhas) são infecções fúngicas causadas por dermatófitos, um grupo de organismos queratinofílicos que se caracterizam pela invasão e crescimento em tecidos queratinizados. A maioria das infecções dermatofíticas está confinada ao estrato córneo, cabelo, pêlos, e unhas.

A infecção transmitida ao Homem pode ter origem antropofílica, geofílica e zoofílica. As espécies patogénicas para o Homem pertencem aos géneros *Epidermophyton* (*E. floccosum*), *Microsporum* (*M. canis*, *M. audouinii*) e *Trichophyton* (*T. mentagrophytes*, *T. rubrum*, *T. tonsurans*).

As dermatofitoses geralmente ocorrem com mais frequência cerca de 3-6 meses após o transplante, mas o risco de adquirir a infecção por este grupo de fungos permanece por tempo indeterminado. Inoculações directas e após abrasão superficial traumática são as vias de entrada habituais.

Em indivíduos imunodeprimidos com comprometimento da imunidade mediada por células, como é o caso dos transplantados renais, os dermatófitos podem causar

lesões extensas, e apresentações atípicas são comuns.[18] Estes organismos não são considerados geralmente como agentes patogênicos oportunistas, mas em casos raros, e particularmente em imunodeprimidos, também podem penetrar mais profundamente na pele do que o normal, invadindo a derme e tecido celular subcutâneo, resultando em abscessos, nódulos exofíticos e pseudomicetomas (massas granulomatosas ou piogranulomatosas circundantes de hifas fúngicas).[19] A disseminação a órgãos viscerais internos, como por exemplo, gânglios linfáticos, ossos, baço, cérebro, fígado é possível, mas muito rara.[20,21]

O período de incubação dos dermatófitos é geralmente de 1 a 2 semanas. A classificação clínica está de acordo com a localização das lesões: couro cabeludo –*tinea capitis*; pés –*tinea pedis*; mãos –*tinea manuum*; unhas –*tinea unguium* (ou onicomicose); região da barba –*tinea barbae*; virilha –*tinea cruris*; corpo, incluindo tronco, braços e pernas –*tinea corporis*. A distrofia e descoloração das unhas são os sintomas mais comuns da onicomicose por dermatófitos. Complicações como infecção secundária (celulite e impetigo) podem ocorrer. Na pele glabra, as lesões são geralmente caracterizadas por inflamação que é mais acentuada nos bordos, com eritema, descamação e ocasionalmente, formação de vesículas ou pústulas. Estas lesões podem ser pruriginosas e disseminar-se de uma área para outra, crescendo centrifugamente. A zona central pode apresentar sinais de cura parcial, o que resulta na formação de uma lesão clássica em anel. Em áreas pilosas, a invasão e infecção dos pêlos torna-os frágeis e podem surgir áreas de alopecia.

Abdelaziz *et al.* (2010) realizaram um estudo de caso-controle que mostrou uma taxa significativamente aumentada de onicomicose (7,6%) no grupo de receptores de transplante renal, quando comparada com os controles (2,3%), que explicaram com base na diminuição da imunidade mediada por células associada à terapia imunossupressora

utilizada para prevenir a rejeição do enxerto.[22] Outros estudos de caso-controle mostraram valores ligeiramente mais elevados (12,7%)[17,23] contudo sem diferenças significativas entre o grupo de receptores de transplante renal e os controles. O *Trichophyton rubrum* foi o dermatófito isolado com maior frequência em ambos grupos: receptores de transplante renal e controles, à semelhança de outros estudos.[12,24,25]

## LEVEDURAS

### *Candida*

Entre as infecções fúngicas por leveduras salienta-se a candidíase. A candidíase refere-se a um grupo diversificado de infecções primárias ou secundárias, causadas por membros do género *Candida*. As espécies de *Candida* observadas em receptores de transplante de órgãos sólidos incluem: *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. lusitaniae*, *C. rugosa*, *C. kefyr*, *C. guilliermii*. A *C. albicans* surge como a espécie mais comum sendo responsável por 70 a 80 % de todas as infecções por *Candida*, com *C. glabrata* e *C. tropicalis* como agentes patogénicos emergentes. As infecções por *Candida* têm geralmente origem na flora endógena. A frequência de isolados de *Candida* não-*albicans* tem aumentado. As explicações propostas incluem: o uso generalizado de fluconazol no período pré e pós-transplante; hospitalização prolongada pré-transplante e infecção nosocomial; e o uso de antibióticos de largo espectro.[26,27]

Estes organismos normalmente infectam a pele, unhas, e mucosas, mas também podem causar doença sistémica. Em indivíduos saudáveis, as infecções por *Candida* são geralmente devidas a défice de função da barreira epitelial e ocorrem sobretudo nas pregas corporais, e são mais comuns nos recém-nascidos e nos idosos, diabéticos e

obesos. Representam geralmente infecções superficiais e respondem facilmente ao tratamento, mas são mais graves em indivíduos imunodeprimidos. A candidíase sistémica é geralmente observada em doentes imunodeprimidos, como é o caso dos transplantados renais.

As manifestações clínicas das candidíases superficiais incluem: (i) candidíase orofaríngea –úlceras orais, glossite, estomatite e queilite angular –placas brancas que se assemelham a forma de coalhada de leite sobre a mucosa bucal, língua, gengivas, palato ou faringe. Os sintomas podem estar ausentes ou incluem sensação de queimadura ou secura da boca, perda do paladar e disfagia; (ii) candidíase cutânea – intertrigo, miliária e foliculites. No intertrigo candidiásico as lesões são eritematosas com lesões satélites típicas na pele saudável vizinha; (iii) candidíase ungueal/periungueal – com inflamação crónica das pregas laterais ou proximal da unha que pode causar onicólise e distrofia quase completa da unha; (iv) candidíase vulvovaginal – caracterizada por prurido intenso vulvar, sensação de queimadura, e dispareunia associada a um corrimento branco cremoso semelhante a requeijão; e (v) balanite – clinicamente caracteriza-se por eritema, prurido e vesico-pústulas na glândula ou prepúcio do pénis. A candidíase mucocutânea crónica –é uma forma de candidíase persistente, característica dos indivíduos com um défice muito específico da imunidade mediada por células. O granuloma candidiásico é uma forma localizada grave caracterizada por lesões granulomatosas hiperqueratósicas.

### ***Trichosporon***

As espécies *T. asahii*, *T. mucoides* (*ex-T. beigelli*) foram isoladas de casos de infecção sistémica e disseminada,[28] enquanto que as espécies *T. asteroides*, *T. inkin*, *T. cutaneum*, e *T. ovóides* estão associadas a doença cutânea.[27]

***Malassezia spp., M. furfur***

*Malassezia furfur* é um microrganismo dimórfico que reside em pele normal e no interior de folículos pilosos, e pode causar pitíriase versicolor (hifas e forma leveduriforme) e foliculites (forma leveduriforme).[12] Não foi relatada doença disseminada em receptores de transplante de órgãos sólidos.

Entre as micoses superficiais, a pitíriase versicolor é a mais frequentemente referida na literatura,[17] especialmente no primeiro ano após o transplante, com taxas que variam de 69,8 a 83,8%.[6,9,29] A ocorrência de pitíriase versicolor no primeiro ano de enxerto deve-se à utilização de doses elevadas de drogas imunossupressoras no período pós-transplante, levando à acumulação de lípidos na pele e provavelmente favorecendo o desenvolvimento desta levedura lipofílica.[9]

**SAPRÓFITAS**

Os fungos saprófitas são ubíquistas na matéria orgânica em decomposição; incluem entre outros grupos, os zigomicetes e os deuteromicetes. Têm frequentemente uma morfologia similar aos fungos patogênicos. Em indivíduos imunodeprimidos podem causar doença – infecções fúngicas oportunistas. As infecções oportunistas representam um grave problema de saúde devido à crescente utilização de terapêutica imunossupressora, como é o caso dos transplantados renais. As infecções oportunistas em transplantados renais são muito comuns e exigem alto índice de suspeição e adequada abordagem investigativa para o diagnóstico precoce e tratamento. Os fungos saprófitas, antes considerados como contaminantes, são agora reconhecidos como sendo capazes de causar doença grave em indivíduos imunodeprimidos.

As infecções cutâneas por fungos saprófitas podem ser primárias ou secundárias. As infecções primárias são devidas a um traumatismo local acompanhado de dor local, ou inoculação directa, enquanto que as secundárias resultam da disseminação hematogénica dos organismos até à pele. O exame físico pode revelar uma lesão única que se inicia com uma área de infiltração cutânea e eritema, e desenvolve-se gradualmente numa úlcera necrótica com uma característica área central escura. As margens da úlcera são bem demarcadas.[30]

Os zigomicetes incluem alguns géneros que não são normalmente patogénicos, mas que podem causar doença grave em indivíduos imunodeprimidos. Estas doenças são denominadas mucormicose porque os fungos envolvidos pertencem à ordem Mucorales. As mucormicose são doenças graves, muitas vezes fatais, do tracto respiratório, vasos sanguíneos, cérebro ou outros órgãos. A mucormicose cutânea é responsável por aproximadamente 20% de todos os casos de zigomicose. Alguns dos organismos que podem causar mucormicose pertencem aos seguintes géneros: *Mucor*, *Rhizopus*, *Absidia* e *Syncephalastrum*.

### ***Mucor***

A mucormicose é uma infecção oportunista rara que afecta indivíduos imunocomprometidos,[31] e representa uma complicação em receptores de transplante de órgãos sólidos imunodeprimidos.[32] A sua progressão rápida, com um curso clínico devastador associa-se a elevadas taxas de morbilidade e mortalidade. As manifestações clínicas são variáveis devido às possíveis localizações envolvidas; já foi descrita doença cutânea.[33]

A forma cutânea de mucormicose, incluindo infecção da ferida cirúrgica, é muito mais fácil de diagnosticar. No entanto, pode mimetizar outras infecções que são

geralmente encontradas em receptores de transplante. Devido à raridade da doença em transplantados renais, a introdução de terapêutica é muitas vezes protelada. Adicionalmente, a infecção pode tornar-se invasiva a partir da localização primária cutânea, envolvendo órgãos ou tecidos adjacentes, o que poderia aumentar a mortalidade desta grave complicação. Zao *et al.* (2012) publicaram um caso raro de mucormicose que progrediu da ferida cirúrgica até ao rim transplantado.[34]

Os deuteromicetes ou “fungos imperfeitos” incluem os géneros *Acremonium*, *Alternaria*, *Aspergillus*, *Blastomyces*, *Cladosporium*, *Coccidioides*, *Colletotrichum*, *Cryptococcus*, *Curvularia*, *Drechslera*, *Fusarium*, *Histoplasma*, *Paecilomyces*, *Penicillium*, *Phomopsis*, *Nigrospora*, *Scopulariopsis*, *Sepedonium*, *Trichoderma*. Estão descritos casos de infecção por alguns destes géneros de fungos em transplantados renais.

### ***Alternaria***

As espécies do género *Alternaria* spp. são fungos que apresentam melanina, e incluem cerca de 80 espécies distintas. Foram descritas 8 espécies patogénicas: *A. alternata*, *A. brassicicola*, *A. infectoria*, *A. chartarum*, *A. stemphylioides*, *A. dianthicola*, *A. pluriseptata*, e *A. tenuíssima*. São ubiquistas, sendo encontrados em diferentes climas e temperaturas.[35] Muitas espécies são consideradas saprófitas do ar, solo e matéria vegetal em decomposição, e têm sido descritas como importantes agentes fitopatogénicos. Também têm sido isoladas como flora transitória da pele e conjuntiva de seres humanos e outros animais.[36] As infecções causadas por *Alternaria* têm sido descritas em doentes imunocomprometidos,[37-40] embora também tenham sido observadas em doentes imunocompetentes.[36,40-43] Segundo Pastor & Guarro (2008), *A. infectoria* é a espécie isolada com maior frequência,[36]mas segundo a experiência



do Serviço de Dermatologia do CHUC é a *A. alternata*. [40] O transplante de órgãos sólidos é o factor de risco mais comum em casos de alternariose cutânea e subcutânea: um nódulo nas extremidades que pode ulcerar é a manifestação clínica mais frequente; [44,45] também pode apresentar-se como infiltração, [41] massa vegetativa [46] e úlcera. [47] A distribuição anatómica das lesões cutâneas predomina nas áreas expostas pois parece resultar da inoculação directa do fungo em pele não íntegra, após contacto com um fômite ou planta contaminada. [48] A disseminação sistémica com múltiplas lesões da pele (lesões papulonodulares ou nódulos cutâneos), e infiltração pulmonar também foi descrita para a espécie *A. infectoria*. [49]

### ***Aspergillus***

As espécies com importância clínica incluem: *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. glaucus*, *A. ustus*, *A. versicolor*, *A. oryzae*, *A. sydowi*, *A. chevalieri*. As infecções por *Aspergillus* podem incluir uma ou mais espécies de *Aspergillus* num doente. [50,51]

Os esporos de *Aspergillus* são ubiquistas, e são frequentemente isolados de sistemas de ventilação hospitalares, particularmente durante períodos de construção ou de remodelação; exposições ambientais na comunidade também podem ocorrer. A inalação de esporos do fungo é o principal modo de contágio. No entanto, a aspergilose pode apresentar-se como doença cutânea primária ou disseminada. Em 20% dos casos manifesta-se como aspergilose invasiva disseminada. [52,53] A incidência varia de acordo com o órgão transplantado, e na transplantação renal, a mortalidade atinge 70% dos casos. [54,55]

### *Cryptococcus*

A criptococose é uma infecção fúngica oportunista grave que ocorre geralmente em imunodeprimidos: ocorre em 2,8% dos doentes submetidos a transplante de órgãos sólidos, com as maiores taxas em receptores de transplante hepático e renal.[56,57]

As espécies de *Cryptococcus* incluem: *C. neoformans* var *neoformans*, *C. albidus*, *C. laurentii*, *C. neoformans* var *gattii*. O *Cryptococcus neoformans* é um fungo encapsulado que se tem tornado um agente patogénico oportunista particularmente em imunodeprimidos. Pode causar infecção subaguda ou crónica, e geralmente manifesta-se como doença pulmonar, e/ou do sistema nervoso central; pode ocorrer também doença cutânea. A maioria das infecções é adquirida principalmente por inalação, e pode disseminar-se por via hematogénica praticamente para qualquer tecido. 10-15% dos doentes com criptococose disseminada apresentam lesões cutâneas secundárias geralmente múltiplas, dispersas, localizadas tanto em áreas expostas como não expostas, e com morfologia variada: pápulas umbilicadas que se assemelham a molluscum contagiosum, pústulas, abscessos, lesões acneiformes, lesões herpetiformes, equimoses, nódulos similares a carcinoma basocelular ou sarcoma de Kaposi, celulites extensas, lesões semelhantes a pioderma gangrenoso, e também ocorre uma combinação de lesões polimórficas.[58] Na maioria dos casos, as lesões cutâneas são um marcador de doença disseminada, mas mais recentemente, foi proposto que a criptococose cutânea primária é uma entidade clínica distinta. A infecção da pele parece resultar da inoculação directa de *Cryptococcus* na pele, a qual é o único órgão ou tecido afectado.[59-63] A lesão mais comum de criptococose cutânea primária é o panarício, seguido de celulite, nódulos e úlceras nas áreas expostas. *C. neoformans* raramente provoca celulite.[64]

As espécies não-*neoformans* incluindo a *C. albidus* são geralmente consideradas saprófitas não patogênicas. No entanto, têm sido descritos casos de infecção por *C. albidus*[65] e *C. laurentii* em receptores de transplante renal.[66,67]

**Fungos endêmicos ou de localização geográfica restrita:**

**Coccidioidomicose, Histoplasmose e Blastomicose**

A verdadeira incidência dos fungos endêmicos ou geograficamente restritos permanece desconhecida. Os agentes patogênicos incluem *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* e *Blastomyces dermatitidis*. A doença cutânea representa uma das formas disseminadas da infecção fúngica.

**Histoplasma:** A espécie *Histoplasma capsulatum* representa um fungo ubíquo dimórfico endêmico na região oeste dos Estados Unidos da América, América Latina, África, Índia, e Ásia. Em doentes imunocompetentes, a inalação de conídios pode resultar em histoplasmose pulmonar aguda.[68] A infecção pode variar de subclínica a uma infecção pulmonar leve, dependendo das características do inóculo e do estado imunológico do hospedeiro. A maioria dos doentes vai desenvolver doença disseminada via linfohematogénica, mas geralmente, apenas aqueles incapazes de apresentar uma resposta imune efectiva mediada por células irá desenvolver infecção disseminada. A histoplasmose afecta receptores de transplante de órgãos sólidos, um grupo de doentes sob risco de infecções endémicas e oportunistas devido à necessidade de imunossupressão até ao fim da vida.[69-74] A apresentação inicial de infecções fúngicas invasivas, como a histoplasmose, pode incluir manifestações clínicas não-específicas, especialmente em doentes imunodeprimidos. Embora raramente, as lesões cutâneas podem representar a manifestação inicial de histoplasmose disseminada progressiva.[75]

***Blastomyces***: A infecção pelo fungo termo-dimórfico *Blastomyces (B.) dermatitidis* é incomum mesmo nas áreas endémicas da América do Norte.[73] Além da América do Norte, foram descritos casos ocasionais autóctones principalmente em África, América Central e América do Sul, Índia e no Médio Oriente, e nalguns países da Europa.[76] A porta de entrada habitual para a espécie *B. dermatitidis* é o tracto respiratório por inalação de conídios infecciosos, que em seguida se convertem na forma leveduriforme nos pulmões, a 37°C. As manifestações noutras localizações, por exemplo a pele, resultam de disseminação subsequente.

### ***Fusarium***

As espécies de *Fusarium* incluem fungos hialinos, septados, importantes fitopatógenos, que podem ocasionalmente causar doença em animais. Nos seres humanos, as espécies de *Fusarium* causam um amplo espectro de infecções, incluindo infecções superficiais (como queratite e onicomicoses), localmente invasivas, ou disseminadas. As últimas ocorrem quase exclusivamente em doentes imunodeprimidos.[77]

As espécies de *Fusarium* encontram-se amplamente distribuídas no solo, porções de plantas subterrâneas e aéreas, matéria vegetal em decomposição e outros substratos orgânicos, e estão presentes na água a nível mundial como parte dos biofilmes. Foram identificadas mais de 50 espécies de *Fusarium*, incluindo patógenos de plantas e animais, mas apenas algumas causam infecções em humanos. Foram associadas a infecção 12 espécies; *Fusarium solani* foi o mais frequente, seguido de *Fusarium oxysporum*, *Fusarium verticillioidis* e *Fusarium moniliforme*. Outras espécies patogénicas em humanos incluem: *Fusarium dimerum*, *Fusarium proliferatum*, *Fusarium chlamidosporum*, *Fusarium sacchari*, *Fusarium nygamai*, *Fusarium napiforme*, *Fusarium antophilum* *Fusarium vasinfectum*. *Fusarium solani* é também o

agente patogénico mais frequente na queratite por fusariose,[78] e em conjunto com a espécie *Fusarium oxysporum*, é responsável pela maioria dos casos de onicomiose causada por espécies de *Fusarium*. [79-81]

Como referido anteriormente, uma das síndromes clínicas da fusariose inclui manifestações cutâneas. Com efeito, a pele é uma das principais portas de entrada. O envolvimento da pele pode representar um local primário da infecção, ou uma manifestação de infecção metastática em doentes com fusariose disseminada.[81,82]

As lesões de pele podem ser localizadas, geralmente, como resultado de agressão cutânea por trauma, ou podem levar a infecção disseminada. Os doentes com doença disseminada normalmente têm múltiplas lesões papulosas ou nodulares eritematosas dolorosas, frequentemente com necrose central conferindo às lesões um aspecto semelhante a ectima gangrenoso. Lesões em alvo (um bordo fino de eritema de 1 a 3 cm de diâmetro em torno das lesões papulares ou nodulares acima mencionadas) estão presentes em cerca de 10% dos doentes; raramente podem observar-se bolhas. As lesões cutâneas na fusariose podem envolver qualquer localização, mas predominam nas extremidades, e evoluem rapidamente, geralmente ao longo de alguns dias. Lesões em diferentes estádios de evolução (lesões papulares, nodulares, e necróticas) coexistem em cerca de um terço dos doentes. Mialgias concomitantes, sugestivas de envolvimento muscular, foram descritas em 15% dos doentes.[82]

### ***Trichoderma***

As espécies de *Trichoderma* representam fungos saprófitas filamentosos que já foram considerados contaminantes de culturas de amostras biológicas humanas. Recentemente, a sua importância clínica como agente patogénico oportunista é emergente em doentes imunocomprometidos. Foram identificadas 7 espécies do género *Trichoderma* (*T. longibrachiatum*, *T. harzianum*, *T. koningii*, *T. pseudokoningii*, *T.*

*viride*, *T. citrinoviride* e *T. atroviride*) como agentes etiológicos de infecções em imunodeprimidos. *Trichoderma longibrachiatum* é a espécie mais comum. Existe uma forma cutânea da doença.[83]

### ***Colletotrichum***

O género *Colletotrichum* é considerado um importante agente fitopatogénico, classificado no grupo dos Coelomicetes, na ordem Melanconiales. Pode ser encontrado em todo o mundo, mas existe principalmente em regiões subtropicais e tropicais. As espécies patogénicas em humanos são 5: *C. coccodes*, *C. crassipes*, *C. dematium*, *C. gloeosporioides* e *C. graminicola*. [84,85]

A apresentação clínica mais comum é a micose cutânea superficial, e a manifestação subcutânea é rara.[39]

### ***Acremonium***

O género *Acremonium* representa um fungo ubiquista presente no solo, e a infecção em humanos é extremamente incomum. Dermatofitoses, queratite e micetomas são as apresentações clínicas mais comuns. Doentes imunodeprimidos apresentam um amplo espectro clínico, incluindo pneumonia, artrite, osteomielite, endocardite, peritonite, meningite e sepsis [86,87] e também lesões cutâneas.[88]

## DIAGNÓSTICO DAS INFECÇÕES FÚNGICAS

Num doente transplantado é necessário uma observação dermatológica regular para detectar patologia cutânea que está frequentemente associada à imunossupressão, nomeadamente as neoplasias cutâneas e as infecções oportunistas, em particular as infecções fúngicas.

O diagnóstico das infecções fúngicas superficiais (dermatofitias) e candidíases é habitualmente clínico, podendo haver necessidade de realizar um exame das escamas removidas das lesões, com observação directa em microscopia óptica após montagem entre lâmina e lamela, e tratamento com solução de NaOH ou com cultura das escamas em meios apropriados.

Para o diagnóstico das infecções fúngicas cutâneas profundas, cujo aspecto clínico é altamente polimorfo, é necessária a realização de biópsia cutânea. Os aspectos histopatológicos podem ser muito característicos em algumas destas infecções (infiltrado granulomatoso ou neutrofílico, hiperplasia epidérmica) mas, além das colorações habituais (hematoxilina-eosina), são recomendadas outras colorações que possam identificar estruturas fúngicas, tais como o PAS ou Grocott. A cultura em meios apropriados é um passo imprescindível para a correcta identificação do agente causal. Técnicas mais recentes de PCR ou WB, não são realizadas e não estão disponíveis para todas estas infecções, mas poderão ser uma preciosa ajuda ao exame cultural.

Dependendo do agente a sua identificação a nível cutâneo obrigada à realização de exames complementares (estudo radiológico do tórax, exames de expectoração, etc.) a fim de detectar localizações adicionais destes fungos.

## TERAPÊUTICA ANTIFÚNGICA

A terapêutica antifúngica em doentes com imunossupressão, como os receptores de transplante de órgão sólido, deve ser iniciada precocemente desde a suspeita de infecção fúngica, mesmo que os testes laboratoriais ainda não o confirmem. Deve ser administrada com um ajustamento adequado do regime imunossupressor.

Ainda, em doentes com insuficiência renal, é crucial otimizar a farmacocinética das drogas antifúngicas para reduzir o risco de nefrotoxicidade.

A anfotericina B foi considerada o gold-standard no tratamento das infecções fúngicas extra-cutâneas durante 30 anos. No entanto, a sua aplicação clínica tornou-se restrita devido aos graves efeitos adversos, tais como nefrotoxicidade e distúrbios electrolíticos. Contudo, existem na actualidade, formas de anfotericina B veiculada em lisossomas, com menores efeitos adversos. A anfotericina B deve ser usada com precaução, e não é recomendada como uma terapia de primeira linha em receptores de transplante renal, pois este grupo de doentes tem frequentemente uma função renal reduzida.

Recentemente, novos agentes com menos efeitos secundários têm sido desenvolvidos e também são utilizados no tratamento das infecções e profilacticamente, a fim de reduzir a incidência de infecções fúngicas após transplante de órgãos sólidos. O agente antifúngico mais utilizado é o fluconazol. Estão apenas disponíveis dados muito limitados sobre o uso de fármacos mais recentes, como o voriconazol e caspofungina. A toxicidade dos agentes antifúngicos azóis, que incluem fluconazol e itraconazol, é menor do que a da anfotericina B. No entanto, a eficácia destes agentes antifúngicos da classe dos triazóis contra infecções fúngicas invasivas não é satisfatória devido particularmente ao rápido desenvolvimento de resistência a estes fármacos.[89] O voriconazol, pertencente a uma segunda geração de agentes triazóis, apresenta maior actividade antifúngica. Muitos estudos relatam que a eficácia de voriconazol na aspergilose invasiva superou a da anfotericina B e foi melhor tolerado.[90] Actualmente, o voriconazol é recomendado como fármaco de primeira linha na terapêutica da aspergilose invasiva.[90,91] Os efeitos adversos do voriconazol, tais como distúrbios visuais transitórios, lesões hepáticas graves, distúrbios electrolíticos,



fotosensibilidade e aumento de neoplasias cutâneas têm merecido uma atenção especial.[92]

A micafungina é uma nova equinocandina solúvel e é o segundo antifúngico do grupo das equinocandinas após a caspofungina. Na candidíase invasiva, o efeito da micafungina foi melhor ou pelo menos similar ao da anfotericina B. Shang *et al.* (2012) que investigaram a eficácia da micafungina e do voriconazol no tratamento de infecções fúngicas invasivas em receptores de transplante renal, verificaram que a eficácia e a segurança da micafungina são similares às do voriconazol.[93]

Os fármacos antifúngicos tópicos são habitualmente insuficientes em transplantados renais, sendo habitualmente necessário recorrer a antifúngicos sistémicos, que devem ser seleccionados em função do agente causal e da terapêutica imunossupressora a realizar pelo doente.

No tratamento das dermatofitoses em indivíduos imunocompetentes são usados uma variedade de agentes antifúngicos tópicos e orais. Os fármacos tópicos são geralmente eficazes em casos limitados à pele glabra e pouco extensos (por exemplo, *tinea corporis*, *tinea cruris* e *tinea pedis*). Entre os derivados azólicos usam-se: clotrimazol, econazol, cetoconazol, miconazol, tioconazol, bifonazol e sertaconazol, e as alilaminas (terbinafina) e a amorolfina, existindo ainda outros fármacos com actividade antifúngica como a ciclopiroxolamina. Agentes tópicos são ineficazes contra dermatófitos que infectam os cabelos e as unhas. Estas infecções são geralmente tratadas com antifúngicos sistémicos, embora loções tópicas sejam por vezes usadas simultaneamente, para diminuir a disseminação de fungos e esporos a partir do cabelo infectado, nomeadamente em doentes, e portadores assintomáticos, ou para evitar a reinfeção. Preparações tópicas, habitualmente sob a forma de verniz, podem ser utilizadas na onicomicose em associação com os fármacos sistémicos, ou de forma

isolada em doença limitada à unha distal ou na onicomicose superficial branca. Os agentes antifúngicos sistémicos usados na *tinea capitis* e onicomicose são sobretudo a terbinafina e os triazóis – itraconazol, fluconazol, posaconazol – embora a griseofulvina tenha ainda o seu lugar no tratamento da *tinea capitis*. Antifúngicos sistémicos podem também ser necessários em infecções extensas da pele glabra, como acontece nos doentes sob imunossupressão iatrogénica, ou se a tinha é refractária ao tratamento, ou no caso de recidiva. O tratamento das dermatofitoses deve ter em consideração as fontes de reinfecção, tais como, animais de estimação, os membros da família ou outros contactos próximos.

O tratamento da candidíase cutânea e/ou mucosa – intertrigo, balanite, vulvovaginite ou lesões orais e queilite – consiste na aplicação de antifúngicos tópicos do grupo dos azóis (clotrimazol, miconazol, econazol ou outros) ou nistatina, além das medidas locais que corrigem as condições locais favorecedoras da infecção (calor e humidade). Antifúngicos sistémicos, tais como o fluconazol, itraconazol, posaconazol, anfotericina B, podem ser usados na doença grave ou extensa, sendo frequentemente necessários em doentes imunodeprimidos como os transplantados.

No caso das infecções cutâneas por fungos saprófitas em doentes receptores de transplante de órgãos sólidos, os antifúngicos sistémicos são necessários, muitas vezes associados a cirurgia ou outras técnicas destrutivas da lesão (criocirurgia, laser de CO<sub>2</sub>) e, ainda, à redução da terapêutica imunossupressora, para permitir a resposta imunitária do organismo contra o fungo e, por vezes, para obviar às interacções medicamentosas.

Na mucormicose em receptores de transplante, actualmente o tratamento consiste na suspensão dos imunossupressores, ressecção cirúrgica ou desbridamento alargados, e terapêutica antifúngica adequada [33] que inclui a anfotericina B [94] e posaconazol.[95-97]

Entre os deuteromicetes, infelizmente, o tratamento não é padronizado.[98-101] O tratamento das infecções por *Alternaria* inclui itraconazol, voriconazol, posaconazol, caspofungina [39,101] e anfotericina B;[49] por *Aspergillus* inclui sobretudo o voriconazol;[53] por *Fusarium* a natamicina,[79] voriconazol,[102] anfotericina B;[82]por *Trichoderma* a anfotericina B, voriconazol e caspofungina [83]; por *Cryptococcus* a anfotericina B, fluconazol, itraconazol [62], ou combinação de anfotericina B com 5-fluorocitosina como 1ª linha na terapêutica de indução, e fluconazol como 1ª linha na terapêutica de consolidação;[103] por *Histoplasma* inclui voriconazol, itraconazol, anfotericina B;[73] por *Blastomyces* a anfotericina B é fortemente recomendada em doentes imunocomprometidos, uma vez que o tratamento com cetoconazol resultou mais frequentemente em falência terapêutica ou recidivas em imunodeprimidos;[76] por *Colletotrichum* inclui o voriconazol;[85] por *Acremonium* inclui também o voriconazol.[88,104,105]

Concomitantemente à terapêutica médica está indicado desbridamento/excisão cirúrgica das lesões por fungos saprófitas.

Armstrong-James *et al.* (2010) realizaram um estudo observacional em transplantados renais cujos resultados preliminares sugerem que a imunoterapia com IFN- $\gamma$  pode ser utilizada com segurança, em combinação com a anfotericina B lipossomal e outros fármacos antifúngicos, em receptores de transplante renal que se encontram sob elevado risco de morte, devido a infecção fúngica invasiva disseminada; nos casos descritos naquele estudo, o benefício clínico na sobrevivência e cura da infecção fúngica invasiva superou largamente qualquer risco potencial do próprio enxerto.[106]

## TERAPÊUTICA IMUNOSSUPRESSORA

São vários os fármacos imunossupressores disponíveis para o tratamento de doentes após a transplantação renal. Existem vários critérios de classificação destes fármacos. Um destes critérios divide a maioria dos imunossupressores usados em transplantação em dois grupos principais: (i) os inibidores da calcineurina (fosfatase) e (ii) os antiproliferativos.

Os inibidores da calcineurina inibem a expressão da IL-2 pelas células T. A ciclosporina A, o mais popular dos fármacos imunossupressores, foi descoberta em 1972 por Jean-François Borel, um bioquímico suíço, iniciou a sua aplicação clínica em finais dos anos 1970 e, em pouco tempo, tornou-se na opção terapêutica utilizada na maioria dos centros de transplantação a nível mundial. Neste grupo encontra-se também o tacrolimus, o qual foi identificado em 1987 e introduzido na transplantação nos anos 1990 e, tal como a ciclosporina, tem sido amplamente usado em receptores de transplante.

Desde a sua introdução há cerca de três décadas, os inibidores da calcineurina – ciclosporina e tacrolimus – têm sido o pilar da terapêutica imunossupressora em transplantação.[107,108] De facto, a introdução dos inibidores da calcineurina na década de 1980 resultou em taxas de rejeição mais baixas, e taxas superiores de sobrevivência do doente transplantado a curto prazo, e do enxerto, com taxas de sobrevida do enxerto a 1 ano de cerca de 90%, e taxas de rejeição aguda inferiores a 20%. No entanto, melhorias a longo prazo na sobrevivência do enxerto têm sido mais difíceis de atingir com os inibidores da calcineurina. Adicionalmente, a redução na rejeição aguda com estes fármacos não se traduziu directamente em melhoria na sobrevida do enxerto, e subseqüentemente a imunossupressão baseada nos inibidores da calcineurina poderá não melhorar a sobrevida a longo prazo do enxerto.[108] Com

efeito, a longo prazo, o uso de inibidores da calcineurina conduz a nefrotoxicidade, que é uma causa importante de falência a longo prazo do enxerto.[109] Os inibidores da calcineurina inicialmente protegem o transplante renal contra a lesão imunológica, mas podem posteriormente causar danos como resultado da nefrotoxicidade a longo prazo. Contudo, a necessidade de reduzir a nefrotoxicidade, deve ser comparada com o risco aumentado de rejeição aguda ou crônica mediada por anticorpos,[110] relacionada com a exposição aos inibidores da calcineurina em doses sub-ótimas.[111] A neurotoxicidade associada a estes fármacos também é significativa.

Os agentes imunossupressores antiproliferativos, como o nome indica, inibem a proliferação celular, em particular a dos linfócitos T, em resposta a IL-2. Este grupo compreende a azatioprina, o micofenolato mofetil, os inibidores da mTOR (sirolimus – também conhecido como rapamicina – e o everolimus) e os anticorpos monoclonais. A azatioprina foi a terapia mais usada na profilaxia das rejeições agudas e crônicas até ao aparecimento da ciclosporina A. O micofenolato mofetil emergiu como uma alternativa promissora à azatioprina, devido ao seu menor potencial na inibição da eritropoiese e mielopoese, em comparação com a azatioprina. O micofenolato mofetil é considerado um inibidor da proliferação de células T e B em resposta à estimulação alogénica, enquanto que as células T são consideradas o principal alvo do sirolimus e do everolimus. De um modo geral, todas estes fármacos que suprimem a acção do sistema imunológico têm efeitos adversos específicos do próprio agente, e outros efeitos comuns a todos os agentes imunossupressores, nomeadamente o aumento de susceptibilidade às infecções. A gravidade destes efeitos adversos tem motivado uma procura constante de novos agentes imunossupressores mais específicos e eficazes na prevenção da rejeição de transplantes de órgãos.

O surgimento de agentes não-nefrotóxicos potentes, como os inibidores da mTOR possibilitou a redução/suspensão dos inibidores da calcineurina precocemente no pós-transplante. Os inibidores da mTOR – sirolimus e everolimus – apresentam um mecanismo de acção imunossupressora complementar ao dos inibidores da calcineurina, o que fundamenta o seu uso clínico combinado. Os inibidores da calcineurina actuam logo após a activação das células T, prevenindo a activação transcricional de genes específicos das células T. Bloqueando a calcineurina, a produção de citocinas pró-inflamatórias (por exemplo, IL-2) e, subsequentemente, a activação das células T são inibidas. Por seu lado, os inibidores da mTOR reduzem a activação das células T posteriormente no ciclo celular, por bloqueio da proliferação celular mediada pelo factor de crescimento, na resposta celular ao aloantígeno.[109,112] O mecanismo de acção distinto e o perfil favorável de nefrotoxicidade levou ao desenvolvimento de regimes terapêuticos incluindo os inibidores da mTOR com o objectivo de minimizar, eliminar ou evitar a exposição aos inibidores da calcineurina.[113] Finalmente, os novos anticorpos monoclonais inibem a proliferação das células T activadas, mas não em repouso, e, assim, proporcionam imunossupressão selectiva com menos efeitos secundários.[114]

Após a introdução dos anticorpos monoclonais – antagonistas dos receptores da IL-2 (basiliximab / daclizumab), inibidores da mTOR e micofenolato mofetil, em novos protocolos imunossupressores, são poucos estudos que analisaram as lesões cutâneas em transplantados renais, nomeadamente as infecções fúngicas. Num desses raros estudos, Castello *et al.* (2013) não verificaram qualquer associação estatisticamente significativa entre a presença de infecções fúngicas cutâneas e os diferentes tratamentos com fármacos imunossupressores específicos, e/ou com as características demográficas dos doentes.[115]

## INTERACÇÕES ENTRE FÁRMACOS ANTIFÚNGICOS E IMUNOSSUPRESSORES

As infecções fúngicas cutâneas estão associadas a morbidade e mortalidade significativas em doentes transplantados. Não são apenas os receptores de transplante mais susceptíveis a essas infecções, devido ao seu estado imunológico, mas o próprio tratamento pode representar os seus próprios desafios.

Os antifúngicos azóis são frequentemente escolhidos para tratar essas infecções. Um dos principais pontos a considerar no uso de azóis de largo espectro em transplantados é a possibilidade de importantes interações medicamentosas com vários imunossuppressores, incluindo os frequentemente utilizados agentes inibidores da calcineurina – ciclosporina e tacrolimus – e os inibidores da mTOR – sirolimus e everolimus, uma vez que os derivados azólicos inibem as enzimas do CYP450 que metabolizam esses imunossuppressores.[116-118] A antecipação destas interações permite aos clínicos utilizar esses agentes juntos, e minimizar a toxicidade e/ou concentrações supratrapêuticas dos imunossuppressores no início da terapêutica antifúngica azólica.

O sistema de enzimas CYP450, especialmente a isozima 3A4, é responsável pela oxidação de ambos inibidores da calcineurina e inibidores da mTOR.[119] Os antifúngicos azólicos inibem o CYP4503A4 e inibem o metabolismo do fármaco imunossupressor. Para evitar a imunossupressão e a toxicidade excessivas (por exemplo, nefrotoxicidade) os níveis séricos dos fármacos imunossuppressores devem ser cuidadosamente monitorizados durante o tratamento concomitante com antifúngicos azólicos. Com efeito, é recomendada a monitorização dos níveis de ciclosporina, tacrolimus, sirolimus, everolimus 2-3 vezes por semana durante 1-2 semanas.[120]

Após a suspensão do agente antifúngico azólico, as doses de ciclosporina, tacrolimus e sirolimus têm que ser aumentadas de novo, mas é necessário saber que o efeito inibitório do CYP3A4 pelos azóis pode durar 7-10 dias, dependendo do tempo de semi-vida do fármaco, grau relativo de inibição 3A4, e dose.[121]

A potência da interacção medicamentosa é distinta para cada agente antifúngico azólico.

Por exemplo, o itraconazol e o posaconazol são inibidores mais potentes do CYP3A4 do que o fluconazol ou voriconazol.[122]

O cetoconazol é o mais potente inibidor do CYP3A4. Vários estudos estabeleceram a sua co-administração com um inibidor da calcineurina ou um inibidor de mTOR com o objectivo de reduzir a dose imunossupressora necessária nos doentes transplantados.[123-126]

A interacção do fluconazol com os inibidores da calcineurina é tanto dependente da dose como dependente do fármaco imunossupressor. Com doses modestas de fluconazol (100-200 mg/dia), os efeitos sobre a ciclosporina são menores, enquanto que aumentos moderados a significativos são observados com o tacrolimus. Sob doses de fluconazol utilizadas nas infecções fúngicas sistémicas (300-400 mg/dia) são necessárias reduções significativas dos imunossupressores.

Relativamente ao voriconazol é recomendada a redução empírica da dose de tacrolimus em 2/3 e de ciclosporina em 50% da dose de manutenção original quando o voriconazol é iniciado.[127]

À semelhança do voriconazol, a informação de prescrição do posaconazol também recomenda a redução empírica da dose do tacrolimus em 2/3 e da ciclosporina a 1/4 da dose de manutenção original quando o posaconazol é iniciado.[128]



A combinação de voriconazol e sirolimus, bem como a de posaconazol e sirolimus, está contra-indicada uma vez que os níveis séricos de sirolimus podem subir rapidamente.

Adicionalmente, verificou-se em casos isolados e em estudos comparativos com a nistatina que o clotrimazol utilizado nalguns países em tratamentos locais da candidíase oral aumenta significativamente os níveis sanguíneos do tacrolimus.[129-131] O mecanismo desta interação estará também relacionado com a competição a nível do CYP3A4 e glicoproteína P (P-gp). Assim, os níveis do inibidor da calcineurina e inibidor da mTOR devem ser monitorizados durante a iniciação ou descontinuação do clotrimazol, mesmo em tratamentos supostamente tópicos a nível da mucosa oral.

É de salientar que não existem interações medicamentosas clinicamente significativas entre anticorpos monoclonais antiproliferativos, quando usados concomitantemente com agentes antifúngicos azólicos.

Um risco de nefrotoxicidade encontra-se associado ao uso simultâneo de anfotericina B e inibidores da calcineurina. A co-administração de inibidores da calcineurina e de voriconazol é uma opção, embora a dose de imunossuppressores deva ser reduzida, e é necessária a rigorosa monitorização dos fármacos.[132,133] A hepatotoxicidade do voriconazol é aditiva à dos inibidores da calcineurina.[134]

Os novos agentes antifúngicos do grupo das equinocandinas representam uma alternativa ao uso de derivados azólicos, pois nenhuma das equinocandinas é significativamente metabolizada pelo CYP3A. A caspofungina não tem interações com micofenolato mofetil, mas não existem dados disponíveis sobre as suas interações com os inibidores da mTOR. A micafungina não apresenta interações com os inibidores da calcineurina, pelo que a dose dos inibidores da calcineurina não necessita ser

ajustada. Ainda, o fármaco não tem quase nenhum efeito na função hepática.[135,136]

Não existem dados disponíveis relativos às interações com os inibidores da mTOR.

## DISCUSSÃO

O uso prolongado de fármacos imunossupressores em receptores de transplante renal, está associado a taxas crescentes de infecções fúngicas, e o diagnóstico precoce e a terapêutica adequada destas infecções são fundamentais para melhorar a sobrevida e reduzir a mortalidade. Com efeito, é necessário um elevado índice de suspeição para a identificação de possíveis manifestações atípicas, associadas a um elevado risco de mortalidade, se o diagnóstico é tardio ou ausente.

O cronograma das infecções pós-transplante renal, que surgiu ao longo dos últimos 20 anos é útil como orientação para a monitorização do doente. É de extrema importância para o dermatologista, que irá, assim, estar mais alerta para as dermatoses fúngicas, e o período de tempo no qual podem ocorrer, neste grupo particular de doentes. É fundamental individualizar os regimes de imunossupressão e antimicrobiano de acordo com as necessidades únicas e a exposição epidemiológica de cada receptor de transplante.[137] Também é importante salientar que o cronograma das infecções após o transplante se reinicia após terapia para cada episódio de rejeição aguda.

Não existe um consenso amplamente aceite no que diz respeito a um regime terapêutico antifúngico específico. A terbinafina, itraconazol e fluconazol são os fármacos de eleição nas dermatomicoses, mas nas infecções por fungos leveduriformes e saprófitas poderá haver necessidade de recorrer ainda à anfotericina B, voriconazol ou posaconazol.

As infecções fúngicas são difíceis de tratar, não só devido à falta de resposta de alguns fungos saprófitas aos antifúngicos disponíveis, mas ainda porque os agentes antifúngicos inibem o metabolismo dos imunossupressores, e levam a um aumento da sua concentração sérica, o que resulta em toxicidade renal.

É necessário reconhecer as interações entre os fármacos antifúngicos e os agentes imunossupressores, obrigando a ajustes terapêuticos para evitar efeitos adversos graves. A monitorização cuidadosa da dosagem da imunossupressão e dos níveis séricos é importante para evitar o compromisso do enxerto renal por rejeição ou por toxicidade.

Não existe nenhum método validado para predizer o risco de rejeição num caso de infecção fúngica activa ou recente através do follow-up de monitorização no período pós-infecção. Assim, embora seja uma prática comum reduzir a imunossupressão baseada em princípios teóricos, os dados são extremamente limitados quanto à existência ou à extensão e duração dos tratamentos antifúngicos, e duração e intensidade de redução da imunossupressão nos receptores de transplante de órgão sólido, no caso de infecção fúngica.

À medida que novos agentes se tornam disponíveis e novas informações sobre os mecanismos subjacentes às interações medicamentosas se tornam conhecidas será possível um uso criterioso de imunossupressores e de antifúngicos concomitantemente. Apesar das conquistas notáveis nos resultados a curto prazo, a função do enxerto a longo prazo e as taxas de sobrevivência permanecem abaixo do ideal. Neste contexto, a toxicidade e os efeitos adversos crónicos a longo prazo associados à terapêutica imunossupressora têm um papel fulcral.

## CONCLUSÃO

As manifestações cutâneas em receptores de transplante renal são frequentes e geralmente secundárias à imunossupressão. As dermatoses infecciosas, principalmente as de origem fúngica, são frequentemente encontradas em receptores de transplante renal e a sua incidência aumenta progressivamente de acordo com o tempo decorrido desde a data do transplante, o que torna o follow-up importante. A monitorização contínua da pele é necessária a um diagnóstico precoce e consequente início do tratamento adequado, mas devido à ausência de um rastreio dermatológico cuidadoso em vários centros de transplantação a nível mundial, o diagnóstico e tratamento destas infecções neste grupo de doentes são subestimados.

O tratamento das infecções fúngicas varia largamente entre os diferentes centros de transplantação. Não existem ensaios clínicos multicêntricos, controlados e randomizados que avaliam os factores de risco, e as estratégias de diagnóstico, profilaxia e tratamento de infecções fúngicas em receptores de órgãos transplantados. Consequentemente, não existe um consenso uniforme relativo a cada uma destas áreas. A prática clínica evoluiu principalmente a partir de casos clínicos publicados e ensaios unicêntricos. Os centros de transplantação devem unir esforços para realizar ensaios clínicos bem delineados com o objectivo de fornecerem evidências sólidas de apoio às normas de boas práticas relativas ao tratamento das infecções fúngicas.

Como a mortalidade da infecção fúngica invasiva é muito elevada, é fundamental ter um alto grau de suspeição clínica em receptores de transplante com lesões cutâneas, realizar os exames necessários ao seu diagnóstico e iniciar o tratamento imediatamente.

Os casos raros de espécies de fungos oportunistas como agentes etiológicos reflectem a enorme diversidade de infecções fúngicas cutâneas em transplantados renais.

A monitorização farmacodinâmica com manutenção de níveis séricos dos fármacos imunossupressores dentro do intervalo terapêutico, e a adequação da imunossupressão consoante o risco imunológico do doente pode proporcionar o balanço pretendido da imunossupressão adequada com o mínimo de infecções oportunistas.

A redução na imunossupressão nos casos de infecção irá continuar a ser uma prática corrente prática, com base em princípios teóricos. A investigação multicêntrica desta prática seria uma contribuição valiosa para os cuidados ao doente.

## **AGRADECIMENTOS**

À Doutora Margarida Gonçalo, orientadora deste trabalho, pelos conhecimentos científicos transmitidos, pelo seu apoio, pelas críticas e sugestões, pelo incentivo, pela disponibilidade incondicional que sempre manifestou. Agradeço-lhe muito reconhecida e sensibilizada.

A todos os professores e elementos do corpo docente do Mestrado Integrado em Medicina pela perseverança, sapiência e conhecimentos transmitidos.

A todos os colegas, pela amizade, companheirismo, apoio e pelos bons momentos passados.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nagy J. A note on the early history of renal transplantation: Emerich (Imre) Ullmann. *Am J Nephrol.* 1999;19:346-9.
2. Druml W. The beginning of organ transplantation: Emerich Ullmann (1861-1937). *Wien Klin Wochenschr.* 2002;114:128-37.
3. Tobin GR, Breidenbach WC 3rd, Iidstad ST, Marvin MM, Buell J, Ravindra KVF. The history of human composite tissue allotransplantation. *Transplant Proc.* 2009;41:466-71.
4. Moloney FJ, Keane S, O'Kelly P, Conlon PJ, Murphy GM. The impact of skin disease following renal transplantation on quality of life. *Br J Dermatol.* 2005;153:574-8.
5. Vettorato G, Carvalho AVE, Lecompte SM, Trez EG, Garcia VD. Frequency of infectious dermatosis in 208 renal transplant recipients. *An Bras Dermatol.* 2003;78:283-8.
6. Rubin RH. Transplant infectious disease in the twenty-first century. *Curr Opin Organ Transplant.* 2001;6:283-4.
7. Snyderman DR. Infection in solid organ transplantation. *Transpl Infect Dis.* 1999;1:21-8.
8. Villacian JS, Paya CV. Prevention of infection in solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 1999;1:50-64.
9. Virgili A, Zampino MR, Mantovani L. Fungal skin infections in organ transplant recipients. *Am J Clin Dermatol.* 2002;3(1):19-35.



10. Fishman JA, Rubin RH. Infection in organ-transplant recipients. *N Engl J Med.* 1998;338:1741-51.
11. Hong W, Wen H, Liao W. Fungal infection in organ transplant patients. *Chin Med J (Eng)* 2003;116(9):1421-5.
12. De Lima AM, Da Rocha SP, Reis-Filho EGM, Eid DRM, Reis CMS,. Study of dermatoses in kidney transplant patients. *An Bras Dermatol.* 2013;88(3):361-7.
13. Formicone F, Fargnoli MC, Pisani F, Rascente M, Famulari A, Peris K. Cutaneous manifestations in Italian Kidney Transplant Recipients. *Transplant Proc.* 2005;37:2527-8.
14. Sandoval M, Ortiz M, Díaz C, Majerson D, Molgó M. Cutaneous Manifestations in Renal Transplant Recipients of Santiago, Chile. *Transplant Proc.* 2009;41:3752-4.
15. Patterson JE. Epidemiology of fungal infections in solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 1999;1(4):229-36.
16. Singh N. Fungal infection in the recipients of solid organ transplantation. *Infect Dis Clin North Am.* 2003;17(1):113-34.
17. Güleç AT, Demirbilek M, Seçkin D, Can F, Saray Y, Sarifakioglu E, et al. Superficial fungal infections in 102 renal transplant recipients: a case-control study. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49:187-92.
18. Walsh TJ, Groll AH. Emerging fungal pathogens: evolving challenges to immunocompromised patients for the twenty-first century. *Transplant Infect Dis.* 1999;1:247-61.
19. Dan P, Rawi R, Hanna S, Reuven B. Invasive cutaneous *Trichophyton schoenleinii* infection in an immunosuppressed patient. *Int J Dermatol.* 2011;50(10):1266-9.

20. Seckin D, Arikan S, Haberal M. Deep dermatophytosis caused by *Trichophyton rubrum* with concomitant disseminated nocardiosis in a renal transplant recipient. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51:101-4.
21. Burg M, Jaekel D, Kiss E, Kliem V. Majocchi's granuloma after kidney transplantation. *Exp Clin Transplant.* 2006;4(2):518-20.
22. Abdelaziz AM, Mahmoud KM, Elsayy EM, Bakr MA. Nail changes in kidney transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25:274-7.
23. Saray Y, Seçkin D, Güleç AT, Akgün S, Haberal M. Nail disorders in hemodialysis patients and renal transplant recipients: a case-control study. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:197-202.
24. Mclelland J, Rees A, Williams G, Chu T. The incidence of immunosuppression-related skin disease in long-term transplant patients. *Transplantation.* 1988;46:871-4.
25. Sentamil-Selvi G, Kamalam A, Ajithados K, Janaki C, Thambiah AS. Clinical and mycological features of dermatophytosis in renal transplant recipients. *Mycoses.* 1999;42:75-8.
26. Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD, Filler SG, Pappas PG, Dismukes WE, Edwards JE. Practice guidelines for the treatment of candidiasis. *Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis.* 2000;30:662-78.
27. Fungal infections. *American Journal of Transplantation.* 2004;4:110-34.
28. Mirza SH. Disseminated *Trichosporon beigelii* infection causing skin lesions in a renal transplant patient. *J Infect.* 1993;27(1):67-70.
29. Ghaninejad H, Ehsani AH, Ghiasi M, Noormohammadpour P, Najafi E, Naderi G, et al. Benign and malignant skin lesions in renal transplant recipients. *Indian Journal Dermatol.* 2009;54:247-50.

30. Gordon RA, Sutton DA., Thompson EH, Shrikanth V, Verkley GJM, Stielow JB, et al. Cutaneous Phaeohyphomycosis Caused by *Paraconiothyrium cyclothyrioides*. *Journal of Clinical Microbiology*. 2012;50(11):3795-8.
31. Spellberg B, Walsh TJ, Kontoyiannis DP, Edwards J Jr, Ibrahim AS. Recent advances in the management of mucormycosis: from bench to bedside. *Clin Infect Dis*. 2009;48(12):1743-51.
32. Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, Knudsen TA, Sarkisova TA, Schaufele RL, et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis*. 2005;41(5):634-53.
33. Spellberg B, Edwards J Jr, Ibrahim A. Novel perspectives on mucormycosis: pathophysiology, presentation, and management. *Clin Microbiol Rev*. 2005;18(3):556-69.
34. Zhao L, Wang C, Zhang L, Tu X, Wang W, Chen Y, Liu L. Mucormycosis Extending From the Surgical Wound to the Transplanted Kidney: Case Report and Literature Review. 2012;10(4):403-5.
35. Farina C, Gotti E, Parma A, Naldi L, Goglio A. Pheohyphomycotic soft tissue disease: caused by *Alternaria alternata* in a kidney transplant patient: a case report and literature review. *Transpl Proc*. 2007;39:1655-9.
36. Pastor FJ, Guarro J. *Alternaria* infections: laboratory diagnosis and relevant clinical features. *Clin Microbiol Infect Dis*. 2008;14:734-46.
37. Zhang YQ, Xu XG, Li FQ, Wei H, Chen HD, Li YH. Co-existence of cutaneous alternariosis and tinea corporis in a renal transplant recipient. *Medical Mycology*. 2011; 49:435-8.

38. Cunha D, Amaro C, Vieira MR, Martins ML, Maduro AP, Inácio J, et al. Phaeohyphomycosis caused by *Alternaria infectoria* presenting as multiple vegetating lesions in a renal transplant patient. Rev Iberoam Micol. 2012;29(1):44-6.
39. Ogawa M, Reis V, Godoy P, De Menezes FG, Enokihara M, Tomimori J. Feohifomicosis causada por *Colletotrichum gloeosporioides* y *Alternaria infectoria* en un paciente trasplantado renal. Rev Chilena Infectol. 2014;31(4):468-72.
40. Coutinho I, Teixeira V, Gameiro A, Santiago F, Rodrigues L, Gonçalo M. et al. Cutaneous alternariosis - a case series of an increasing phaeohyphomycosis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014.*in press*
41. Romano C, Valenti L, Miracco C, Alessandrini C, Paccagnini E, Faggi E, et al. Two cases of cutaneous phaeohyphomycosis by *Alternaria alternata* and *Alternaria tenuissima*. Mycopathologia. 1997;137:65-74.
42. Sood N, Gugnani HC, Guarro J, Paliwal-Joshi A, Vijayan VK. Subcutaneous phaeohyphomycosis caused by *Alternaria alternata* in an immunocompetent patient. Int J Dermatol. 2007;46:412-3.
43. Severo CB, Oliveira FM, Pilar EF, Severo LC. Phaeohyphomycosis: a clinical epidemiological and diagnostic study of eighteen cases in Rio Grande do Sul, Brazil. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2012;107:854.
44. Gilaberte M, Bartralot R, Torres JM, Reus FS, Rodríguez V, Alomar A, et al. Cutaneous alternariosis in transplant recipients: clinicopathologic review of 9 cases. J Am Acad Dermatol. 2005;52:653-9.
45. Gallelli B, Viviani M, Nebuloni M, Marzano AV, Pozzi C, Messa P, et al. Skin infection due to *Alternaria* species in kidney allograft recipients: report of a new case and review of the literature. J Nephrol. 2006;19:668-72.

46. Romano C, Vanzi L, Massi D, Difonzo EM. Subcutaneous alternariosis. *Mycoses* 2005;48:408-12.
47. Acland K M, Hay R J, Groves R. Cutaneous infection with *Alternaria alternata* complicating immunosuppression: successful treatment with itraconazole. *Br J Dermatol.* 1998;138:354-6.
48. Dubois D, Pihet M, Clec'h CL, Croué A, Beguin H, Bouchara JP, et al. Cutaneous phaeohyphomycosis due to *Alternaria infectoria*. *Mycopathologia.* 2005;160:117-23.
49. Halaby T, Boots H, Vermeulen A, van der Ven A, Beguin H, Van Hooff H, et al. Phaeohyphomycosis caused by *Alternaria infectoria* in a renal transplant recipient. *J Clin Microbiol* 2001;39:1952-5.
50. Segal BH. Aspergillosis. *N Engl J Med.* 2009;360(18):1870-84.
51. Baddley JW, Andes DR, Marr KA, Kauffman CA, Kontoyiannis DP, Ito JI, et al. Antifungal therapy and length of hospitalization in transplant patients with invasive aspergillosis. *Med Mycol.* 2012;(0):1-8.
52. Maschmeyer G, Calandra T, Singh N, Wiley J, Perfect J. Invasive mould infections: a multi-disciplinary update. *Med Mycol.* 2009;47(6):571-83.
53. Cicora F, Mos F, Paz M, Roberti J. Successful treatment of acute thyroiditis due to *Aspergillus* spp. in the context of disseminated invasive aspergillosis in a kidney transplant patient. *Nefrologia.* 2013;33(4):618-9.
54. Husain S, Wagener MM, Singh N. *Cryptococcus neoformans* infection in organ transplant recipients: variables influencing clinical characteristics and outcome. *Emerg Infect Dis.* 2001;7(3):375-81.
55. Estrada C, Desai A, Chirch L, Suh H, Seidman R, Darras F, et al. Invasive aspergillosis in a renal transplant recipient successfully treated with interferongamma. *Case Rep Transplant.* 2012;2012:1-5.

56. Singh N, Gayowski T, Wagener MM, Doyle H, Marino IR. Invasive fungal infections in liver transplant recipients receiving tacrolimus as the primary immunosuppressive agent. *Clin Infect Dis*. 1997;24(2):179-84.
57. Lopez FA, Sanders CV. Dermatologic infections in the immunocompromised (non-HIV) host. *Infect Dis Clin North Am*. 2001;15(2):671-702.
58. Yang Y, Chen M, Gu J, Zhu F, Xu X, Zhang C, et al. Cryptococcosis in kidney transplant recipients in a Chinese university hospital and a review of published cases. *Int J Infect Dis*. 2014; 26:154-61.
59. Christianson JC, Engber W, Andes D. Primary cutaneous Cryptococcosis in immunocompetent and immunocompromised hosts. *Med Mycol*. 2003;41(3):177-88.
60. Neuville S, Dromer F, Morin O, Dupont B, Ronin O, Lortholary O. Primary cutaneous cryptococcosis: a distinct clinical entity. *Clin Infect Dis*. 2003;36(3):337-47.
61. Gupta RK, Khan ZU, Nampoory MR, Mikhail MM, Johny KV. Cutaneous cryptococcosis in a diabetic renal transplant recipient. *J Med Microbiol*. 2004;53:445-9.
62. Hafner C, Linde HJ, Vogt T, Breindl G, Tintelnot K, Koellner K, et al. Primary cutaneous cryptococcosis and secondary antigenemia in a patient with long-term corticosteroid therapy. *Infection*. 2005;33(2):86-9.
63. Zorman JV, Zupanc TL, Parac Z, Cucek I. Primary cutaneous cryptococcosis in a renal transplant recipient: case report. *Mycoses*. 2010;53(6):535-7.
64. Pasqualotto AC, Bittar AE, de Quadros M, Severo LC. Cryptococcal cellulitis in a renal transplant patient. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20(9):2007-8.
65. Lee YA, Kim HJ, Lee TW, Kim MJ, Lee MH, Lee JH, et al. First report of *Cryptococcus albidus*-induced disseminated cryptococcosis in a renal transplant recipient. *Korean J Intern Med*. 2004;19(1):53-7.

66. Cheng MF, Chiou CC, Liu YC, Wang HZ, Hsieh KS. *Cryptococcus laurentii* fungemia in premature neonate. J Clin Microbiol. 2001;39(4):1608-11.
67. Anuja Kulkarni, Mahua Sinha, Urmila Anandh. Primary cutaneous cryptococcosis due to *Cryptococcus laurentii* in a Renal Transplant Recipient. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2012;23(1):102-5.
68. Wheat LJ, Conces D, Allen SD, Blue-Hnidy D, Loyd J. Pulmonary histoplasmosis syndromes: recognition, diagnosis, and management. Semin Respir Crit Care Med. 2004;25(2):129-44.
69. Vail GM YR, Wheat LJ, Filo RS, Cornetta K, Goldman M. Incidence of histoplasmosis following allogeneic bone marrow transplant or solid organ transplant in a hyperendemic area. Transpl Infect Dis. 2002;4(3):148-51.
70. Freifeld AG, Iwen PC, Lesiak BL, Gilroy RK, Stevens RB, Kalil AC. Histoplasmosis in solid organ transplant recipients at a large Midwestern university transplant center. Transpl Infect Dis. 2005;4:109-15.
71. Cuellar-Rodriguez J, Avery RK, Lard M, Budev M, Gordon SM, Shrestha NK, et al. Histoplasmosis in solid organ transplant recipients: 10 years of experience at a large transplant center in an endemic area. Clin Infect Dis. 2009;49(5):710-6.
72. Pappas PG, Alexander BD, Andes DR, Hadley S, Kauffman CA, Freifeld A, et al. Invasive fungal infections among organ transplant recipients: results of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET). Clin Infect Dis. 2010;50(8):1100-1.
73. Grim SA, Proia L, Miller R, Alhyraba M, Costas-Chavarri A, Oberholzer J, et al. A multicenter study of histoplasmosis and blastomycosis after solid organ transplantation. Transpl Infect Dis 2012;14:17-23.

74. Assi M, Martin S, Wheat LJ, Hage C, Freifeld A, Avery R, et al. Histoplasmosis After Solid Organ Transplant. *Clin Infect Dis.* 2013; 57(11):1542-9.
75. Rosado-Odom VM, Daoud J, Johnson R, Allen SD, Lockhart SR, Iqbal N, et al. Cutaneous presentation of progressive disseminated histoplasmosis nine years after renal transplantation. *Transpl Infect Dis.* 2013;15:64-9.
76. Patel HV, Kute VB, Vanikar AV, Shah PR, Gumber MR, Trivedi HL. Blastomyces Dermatitidis in a Renal Transplant Recipient. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2014;25(5):1042-5.
77. Nucci M, Anaissie, E. Cutaneous infection by *Fusarium* species in healthy and immunocompromised hosts: implications for diagnosis and management. *Clin. Infect. Dis.* 2002;35:909-20.
78. Doczi, I, Gyetvai T, Kredics L, Nagy E. Involvement of *Fusarium* spp. in fungal keratitis. *Clin Microbiol Infect.* 2004;10:773-6.
79. Godoy P, Nunes E, Silva V, Tomimori-Yamashita J, Zaror L, Fischman O. Onychomycosis caused by *Fusarium solani* and *Fusarium oxysporum* in Sao Paulo, Brazil. *Mycopathologia.* 2004;157:287-90.
80. Brilhante, RS., Cordeiro RA, Medrano DJ, Rocha MF, Monteiro AJ, Cavalcante C S, Meireles TE, Sidrim JJ. Onychomycosis in Ceara (Northeast Brazil): epidemiological and laboratory aspects. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.* 2005;100:131-5.
81. Ninet B, Jan I, Bontems O, Lechenne B, Jousson O, Lew D, et al. Molecular identification of *Fusarium* species in onychomycoses. *Dermatology.* 2005;210:21-5.
82. Nucci M, Anaissie E. *Fusarium* Infections in Immunocompromised Patients. *Clin Microbiol Rev.* 2007; 20(4):695-704.



83. Trabelsi S, Hariga D, Khaled S. First Case of *Trichoderma longibrachiatum* Infection in a Renal Transplant Recipient in Tunisia and review of the literature. *La tunisie Medicale*. 2010;88(1):52-7.
84. Cano J, Guarro J, Gené J. Molecular and morphological identification of *Colletotrichum* species of clinical interest. *J Clin Microbiol*. 2004;42:2450-4.
85. Castro LG, Lacaz CS, Guarro J, Gené J, Vaccari EMH, Leite RSF, et al. Phaeohyphomycotic cyst caused by *Colletotrichum crassipes*. *J Clin Microbiol*. 2001;39:2321-4.
86. Guarro J, Gams W, Pujol I, Gene J. *Acremonium* species: new emerging fungal opportunists-in vitro antifungal susceptibilities and review. *Clin Infect Dis*. 1997;25:1222-9.
87. Warris A, Wesenberg F, Gaustad P, Verweij PE, Abrahamsen TG. *Acremonium strictum* fungaemia in a paediatric patient with acute leukaemia. *Scand J Infect Dis*. 2000;32:442-4.
88. Tuon FF, Pozzi C, Penteadó-Filho SR, Benvenuti R, Contieri FLC. Recurrent *Acremonium* infection in a kidney transplant patient treated with voriconazole: a case report. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2010; 43(4):467-8.
89. Bueid A, Howard SJ, Moore CB, Richardson MD, Harrison E, Bowyer P. Azole antifungal resistance in *Aspergillus fumigatus*: 2008 and 2009. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65:2116-8.
90. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann JW, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med*. 2002;347:408-15.

91. Ju MK, Joo DJ, Kim SJ, Chang HK, Kim MS, et al. Invasive pulmonary aspergillosis after solid organ transplantation: diagnosis and treatment based on 28 years of transplantation experience. *Transpl Proc.* 2009;41:375-8.
92. Gomez-Moyano E, Vera-Casaño A, Moreno-Perez D, Sanz-Trelles A, Crespo-Erchiga V, et al. Lupus erythematosuslike lesions by voriconazole in an infant with chronic granulomatous disease. *Pediatr Dermatol.* 2010;27:105-6.
93. Shang W, Feng G, Sun R, Wang X, Liu W, Zhang S, et al. Comparison of micafungin and voriconazole in the treatment of invasive fungal infections in kidney transplant recipients. *J Clin Pharm Therap.* 2012;37:652-6.
94. Chayakulkeeree M, Ghannoum MA, Perfect JR. Zygomycosis: the re-emerging fungal infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2006;25(4):215-29.
95. Perfect JR. Treatment of non-*Aspergillus* moulds in immunocompromised patients, with amphotericin B lipid complex. *Clin Infect Dis.* 2005;40(Suppl 6):401-8.
96. van Burik JA, Hare RS, Solomon HF, Corrado ML, Kontoyiannis DP. Posaconazole is effective as salvage therapy in zygomycosis: a retrospective summary of 91 cases. *Clin Infect Dis.* 2006;42(7):61-65. Erratum in: *Clin Infect Dis.* 2006;43(10):1376.
97. Greenberg RN, Mullane K, van Burik JA, Raad I, Abzug MJ, Anstead G. Posaconazole as salvage therapy for zygomycosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50(1):126-33.
98. Revankar SG. Phaeohyphomycosis. *Infect Dis Clin North Am.* 2006; 20:609-20.
99. Ben-Ami R, Lewis RE, Raad II, Kontoyiannis DP. Phaeohyphomycosis in a tertiary care cancer center. *Clin Infect Dis.* 2009;48:1033-41.
100. Ogawa MM, Galante NZ, Godoy P, Fischman-Gompertz O, Martelli F, Colombo AL, Tomimori J, Medina-Pestana JO. Treatment of subcutaneous phaeohyphomycosis

and prospective follow-up of 17 kidney transplant recipients. *J Am Acad Dermatol.* 2009; 61:977-85.

101. Boyce RD, Deziel PJ, Otley CC, Wilhelm MP, Eid AJ, Wengenack NL, Razonable RR. Phaeohyphomycosis due to *Alternaria* species in transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2010;12(3):242-50.

102. Bunya VY, Hammersmith KM, Rapuano CJ, Ayres BD, Cohen EJ. Topical and oral voriconazole in the treatment of fungal keratitis. *Am. J. Ophthalmol.* 2007;143:151-3.

103. Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, Goldman DL, Graybill JR, Hamill RJ, et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2010; 50:291-322.

104. Keynan Y, Sprecher H, Weber G. *Acremonium* vertebral osteomyelitis: molecular diagnosis and response to voriconazole. *Clin Infect Dis.* 2007;45:5-6.

105. Mattei D, Mordini N, Lo NC, Gallamini A, Osenda M, Pugno F, et al. Successful treatment of *Acremonium* fungemia with voriconazole. *Mycoses.* 2003;46:511-4.

106. D. Armstrong-James, I. A. Teo, S. Shrivastavab, M. A. Petrou, D. Taube, A. Dorling, S. Shaunak. Exogenous Interferon- $\gamma$  Immunotherapy for Invasive Fungal Infections in Kidney Transplant Patients. *Am J Transpl.* 2010;10: 1796-1803.

107. Knops N, Levchenko E, van den Heuvel B, Kuypers D. From gut to kidney: transporting and metabolizing calcineurin-inhibitors in solid organ transplantation. *Int J Pharm* 2013;452:14-35.

108. Mathis AS, Egloff G, Ghin HL. Calcineurin inhibitor sparing strategies in renal transplantation, part one: Late sparing strategies. *World J Transplant.* 2014;4(2): 57-80.

109. Johnson RW, Kreis H, Oberbauer R, Brattström C, Claesson K, Eris J. Sirolimus allows early cyclosporine withdrawal in renal transplantation resulting in improved renal function and lower blood pressure. *Transplantation* 2001;72:777-86.
110. Halloran PF, Reeve JP, Pereira AB, Hidalgo LG, Famulski KS. Antibody-mediated rejection, T cell-mediated rejection, and the injury-repair response: new insights from the Genome Canada studies of kidney transplant biopsies. *Kidney Int.* 2014;85:258-64.
111. Augustine JJ, Hricik DE. Minimization of immunosuppression in kidney transplantation. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2007;16:535-41.
112. Nashan B, Curtis J, Ponticelli C, Mourad G, Jaffe J, Haas T, et al. Everolimus and reduced-exposure cyclosporine in de novo renal-transplant recipients: a three-year phase II, randomized, multicenter, open-label study. *Transplantation.* 2004;78:1332-40.
113. Shihab F, Christians U, Smith L, Wellen JR, Kaplane B. Focus on mTOR inhibitors and tacrolimus in renal transplantation: Pharmacokinetics, exposure-response relationships, and clinical outcomes. *Transplant Immunology.* 2014;31:22-32.
114. Zaza G, Tomei P, Granata S, Boschiero L, Lupo A. Monoclonal Antibody Therapy and Renal Transplantation: Focus on Adverse Effects. *Toxins.* 2014;6:869-91.
115. Castello M, Gregorini M, Rampino T, Bosio F, Bedino G, Piotti G, et al. A retrospective analysis of dermatological lesions in kidney transplant patients. *Indian J Med Res.* 2013;137(6):1188-92.
116. Kuypers DR, Claes K, Evenepoel P, Vanrenterghem Y. Clinically relevant drug interaction between voriconazole and tacrolimus in a primary renal allograft recipient. *Transplantation.* 2006;81:1750-2.
117. Surowiec D, DePestel DD, Carver PL. Concurrent administration of sirolimus and voriconazole: a pilot study assessing safety and approaches to appropriate management. *Pharmacotherapy.* 2008;28:719-29.

118. Mori T, Aisa Y, Kato J, Nakamura Y, Ikeda Y, Okamoto S. Drug interaction between oral solution itraconazole and calcineurin inhibitors in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients: an association with bioavailability of oral solution itraconazole. *Int J Hematol.* 2009;90:103-7.
119. Ogu CC, Maxa JL. Drug interactions due to cytochrome P450. *BUMC Proceedings* 2000;13(4):421-3.
120. Page RL 2nd, Miller GG, Lindenfeld J. Drug therapy in the heart transplant recipient: part IV: drug-drug interactions. *Circulation.* 2005;111(2):230-9.
121. Saad AH, DePestel DD, Carver PL. Factors influencing the magnitude and clinical significance of drug interactions between azole antifungals and select immunosuppressants. *Pharmacotherapy.* 2006;26(12):1730-44.
122. Brüggemann RJ, Alffenaar JW, Blijlevens NM, Billaud EM, Kosterink JG, Verweij PE, et al. Clinical relevance of the pharmacokinetic interactions of azole antifungal drugs with other coadministered agents. *Clin Infect Dis.* 2009;48:1444-58.
123. el-Agroudy AE, Sobh MA, Hamdy AF, Ghoneim MA. A prospective, randomized study of coadministration of ketoconazole and cyclosporine a in kidney transplant recipients: Ten-year follow-up. *Transplantation.* 2004;77:1371-76.
124. Thomas PP, Manivannan J, John GT, Jacob CK. Sirolimus and ketoconazole co-prescription in renal transplant recipients. *Transplantation.* 2004;77: 474-5.
125. El-Dahshan KF, Bakr MA, Donia AF, Badr Ael S, Sobh MA. Ketoconazole-tacrolimus coadministration in kidney transplant recipients: Two-year results of a prospective randomized study. *Am J Nephrol.* 2006;26:293-8.
126. Gonzalez F, Espinoza M, Herrera P, Rocca X, Reynolds E, Lorca E, et al. Everolimus versus azathioprine in a cyclosporine and ketoconazole-based

immunosuppressive therapy in kidney transplant: 3-year follow-up of an openlabel, prospective, cohort, comparative clinical trial. *Transplant Proc.* 2010;42:270-2.

127. Page RL, 2nd, Mueller SW, Levi ME, Lindenfeld J. Pharmacokinetic drug-drug interactions between calcineurin inhibitors and proliferation signal inhibitors with antimicrobial agents: Implications for therapeutic drug monitoring. *J Heart Lung Transplant.* 2011;30:124-35.

128. Sansone-Parsons A, Krishna G, Martinho M, Kantesaria B, Gelone S, Mant TG. Effect of oral posaconazole on the pharmacokinetics of cyclosporine and tacrolimus. *Pharmacotherapy.* 2007;27:825-34.

129. Vasquez E, Pollak R, Benedetti E. Clotrimazole increases tacrolimus blood levels: A drug interaction in kidney transplant patients. *Clin Transplant.* 2001;15:95-9.

130. Vasquez EM, Shin GP, Sifontis N, Benedetti E. Concomitant clotrimazole therapy more than doubles the relative oral bioavailability of tacrolimus. *Ther Drug Monit.* 2005;27:587-91.

131. Choy M. Tacrolimus interaction with clotrimazole: A concise case report and literature review. *P T* 2010;35:568-9.

132. Venkataramanan R, Zang S, Gayowski T, Singh N. Voriconazole inhibition of the metabolism of tacrolimus in a liver transplant recipient and in human liver microsomes. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46(9):3091-3.

133. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, Herbrecht R, Kontoyiannis DP, Marr KA. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2008;46(3):327-60.

134. Tintillier M, Kirch L, Goffin E, Cuvelier C, Pochet JM. Interaction between voriconazole and tacrolimus in a kidney-transplanted patient. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20:664-5.

135. Hebert MF, Townsend RW, Austin S, Balan G, Blough DK, Buell D, et al. Concomitant tacrolimus and micafungin pharmacokinetics in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2005;45:1018-24.
136. Trofe-Clarka J, Lemonovichb TL, and the AST Infectious Diseases Community of Practice. Interactions Between Anti-Infective Agents and Immunosuppressants in Solid Organ Transplantation. *Am J Transpl.* 2013;13:318-26.
137. Rubin RH. The therapeutic prescription for the transplant patient. *Transpl Infect Dis.* 2002;4:1-2.