

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

Lethicia Mara Costa

**Feohifomicoses invasivas e disseminadas por *Exophiala* spp.: revisão
narrativa da literatura**

Florianópolis

2023

Lethicia Mara Costa

**Feohifomicoses invasivas e disseminadas por *Exophiala* spp.: revisão
narrativa da literatura**

Trabalho de Conclusão de Curso submetido
no curso de Farmácia do Centro de Ciências
da Saúde da Universidade Federal de Santa
Catarina como requisito parcial para
conclusão da disciplina de TCC II.

Orientador: Professor Jairo Ivo dos Santos.

Florianópolis

2023

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

Mara Costa, Lethicia

Feohifomicoses invasivas e disseminadas por *Exophiala*
spp.: revisão narrativa da literatura / Lethicia Mara
Costa ; orientador, Jairo Ivo dos Santos, 2023.
53 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) -
Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências
da Saúde, Graduação em Farmácia, Florianópolis, 2023.

Inclui referências.

1. Farmácia. 2. feohifomicose. I. Ivo dos Santos,
Jairo. II. Universidade Federal de Santa Catarina.
Graduação em Farmácia. III. Título.

Lethicia Mara Costa

Feohifomicoses invasivas e disseminadas por *Exophiala* spp.: revisão narrativa
da literatura

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do título de
“Feohifomicoses invasivas e disseminadas por *Exophiala* spp.: revisão narrativa da
literatura” e aprovado em sua forma final pelo Curso de Farmácia.

Florianópolis, 24 de novembro de 2023.

Coordenação do Curso

Banca examinadora

Prof. Jairo Ivo dos Santos, Dr. Orientador

Prof.(a) Izabel Galhardo Demarchi, Dr.(a)
Universidade Federal de Santa Catarina

Ma. Sara Letícia Kretzer
Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago/
Departamento de Análises Clínicas

Florianópolis, 2023

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente aos meus pais pelo constante apoio e incentivo aos meus estudos, a realização desta etapa importante na minha vida não seria tangível ou até mesmo sonhada sem eles.

Quero agradecer a minha irmã Larissa pelo companheirismo em todos os momentos da minha vida, trazendo-me a tranquilidade de ter alguém em quem confiar.

Agradeço ao meu noivo Matheus, meu grande amor e porto seguro, que me trouxe sabedoria, conselhos e alegria para continuar nos momentos desafiadores.

Também quero agradecer a Julia, minha melhor amiga desde a infância, que trilhou a mesma jornada do curso comigo tornando-a mais fácil, e compartilhando momentos bons e ruins.

Aos meus amigos Camilla M. Souza e Vitor B. Vieira, obrigada por todas as conversas e momentos que contribuíram para minha rede de apoio.

Agradeço aos colegas e amigos que fiz durante o curso que enriqueceram esta jornada: Ana C. Ibarra, Alice Benitez, Beatriz Vilar, Gabriela Rocha, Eliza B. de Paula, Elizabeth Soethe, Gláucia Ramos e Vanessa Claro.

Gostaria de agradecer ao Professor Jairo que desde o início foi muito solícito, aceitando ser meu orientador e dedicando seu tempo me auxiliando, oferecendo sugestões e realizando correções.

Agradeço às Profas. Izabel e Lara e a Farmacêutica Sara, que foram excelentes profissionais, transmitindo leveza e empatia.

Por fim, agradeço a UFSC pela grande oportunidade de realizar uma graduação de excelência.

RESUMO

Infecções invasivas e disseminadas por *Exophiala* spp. São infecções fúngicas raras, geralmente acometendo indivíduos imunocomprometidos. O fungo é transmitido do meio ambiente para o seu hospedeiro e pode atingir diversos órgãos e tecidos como olhos, cérebro, pulmão, sangue, dentre outros. No presente estudo foi feita uma revisão bibliográfica narrativa dos casos publicados de infecções invasivas e disseminadas por *Exophiala* spp. no Brasil e no mundo, entre janeiro de 2013 e setembro de 2023, para investigar a ocorrência dessas infecções, seu diagnóstico e terapêutica, assim como identificar os fatores de risco associados a essa infecção. Pela análise dos 25 artigos selecionados, observou-se que a espécie mais isolada foi *Exophiala dermatitidis*, sendo confirmada em 18 casos, assim como *Exophiala phaeomuriformis*, *Exophiala jeanselmei*, *Exophiala oligosperma* e *Exophiala xenobiotica*. O diagnóstico foi majoritariamente realizado por culturas e confirmado pelo sequenciamento de regiões de ITS e/ou MALDI-TOF. Os fatores de riscos mais observados foram uso de imunossupressores, transplante e câncer. A terapia medicamentosa mais utilizada foi monoterapia pelo voriconazol. Devido às doenças graves e o risco de morte há necessidade de um maior estudo e conhecimento de *Exophiala* spp., principalmente pelos profissionais de saúde, uma vez que pode contribuir para se definir melhores estratégias clínicas para combater estas infecções.

Palavras chaves: *Exophiala* spp; infecção invasiva; fungo demáceo; paciente imunocomprometido.

ABSTRACT

Invasive and disseminated infections caused by *Exophiala* spp. These are rare fungal infections, generally affecting immunocompromised individuals. The fungus is transmitted from the environment to its host and can affect various organs and tissues such as the eyes, brain, circulation, blood, among others. The present study was a narrative bibliographic review of published cases of invasive and disseminated infections by *Exophiala* spp. in Brazil and around the world, between January 2013 and September 2023, to investigate the occurrence of these infections, their diagnosis and therapy, as well as identifying the risk factors associated with this infection. By analyzing the 25 selected articles, we observed that the most isolated species was *Exophiala dermatitidis*, being confirmed in 18 cases, as well as *Exophiala phaeomuriformes*, *Exophiala jeanselmei*, *Exophiala oligosperma* and *Exophiala xenobiotica*. The diagnosis was mainly made by cultures and confirmed by sequencing of ITS regions and/or MALDI-TOF. The most observed risk factors were the use of immunosuppressants, transplantation and cancer. The most commonly used drug therapy was voriconazole monotherapy. Due to serious illnesses and the risk of death, there is a need for greater study and knowledge of *Exophiala* spp., especially by health professionals, as it can contribute to defining better clinical strategies to combat these infections.

Keywords: *Exophiala* spp; invasive infection; dematiaceous fungus; immunocompromised patient

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Estrutura celular de <i>Candida albicans</i>	09
Figura 2 – Fungos filamentosos e leveduras.....	10
Figura 3 – Morfologia macroscópica e microscópica de <i>Exophiala spinifera</i>	14

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Resumo dos casos de infecções invasivas e disseminadas por <i>Exophiala</i> spp. na América do Sul.....	21
Quadro 2 – Resumo dos casos de infecções invasivas e disseminadas por <i>Exophiala</i> spp. na América do Norte.....	26
Quadro 3 – Resumo dos casos de infecções invasivas e disseminadas por <i>Exophiala</i> spp. no continente Europeu.....	31
Quadro 4 – Resumo dos casos de infecções invasivas e disseminadas por <i>Exophiala</i> spp. na Ásia.....	40
Quadro 5 – Resumo dos casos de infecções invasivas e disseminadas por <i>Exophiala</i> spp. no continente Africano.....	43

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ATC – Angiotomografia computadorizada

BHI – Ágar Cérebro-Coração

CDC – Centro de controle e prevenção de Doenças

CLABSI - Infecção da corrente sanguínea associado a cateter central

CVC – Cateter venoso central

de voo.

DPOC – Doença pulmonar obstrutiva crônica

ESBL - Betalactamases de espectro estendido

ITS – Região interna inscrita

LBA – Lavado broncoalveolar

LCR – Líquido cefalorraquidiano

MALDI-TOF – Ionização/dessorção de matriz assistida por laser/tempo

MFP – Mielofibrose primária

PDA – Ágar Batata Dextrose

RM – Ressonância magnética

TC – Tomografia computadorizada

TCCU - Transplante de sangue de cordão umbilical

UTI – Unidade de Tratamento Intensivo

VPP - Vitrectomia em pars plana

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	JUSTIFICATIVA	19
3	OBJETIVOS	20
3.1	OBJETIVO GERAL.....	20
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	20
4	METODOLOGIA	21
5	RESULTADOS	22
5.1	INFECÇÕES INVASIVAS E DISSEMINADAS POR <i>Exophiala</i> spp. NO MUNDO.....	22
5.1.1	América do Sul	22
5.1.1.1	Artigo 1	22
5.1.1.2	Artigo 2	23
5.1.1.3	Artigo 3	24
5.1.2	América do Norte	25
5.1.2.1	Artigo 4	25
5.1.2.2	Artigo 5	26
5.1.2.4	Artigo 7	28
5.1.2.5	Artigo 8	29
5.1.3	Europa	31
5.1.3.1	Artigo 9	31
5.1.3.2	Artigo 10	32
5.1.3.3	Artigo 11	33
5.1.3.4	Artigo 12	34
5.1.3.5	Artigo 13	34
5.1.4	Ásia	36
5.1.4.1	Artigo 14	36
5.1.4.2	Artigo 15	37

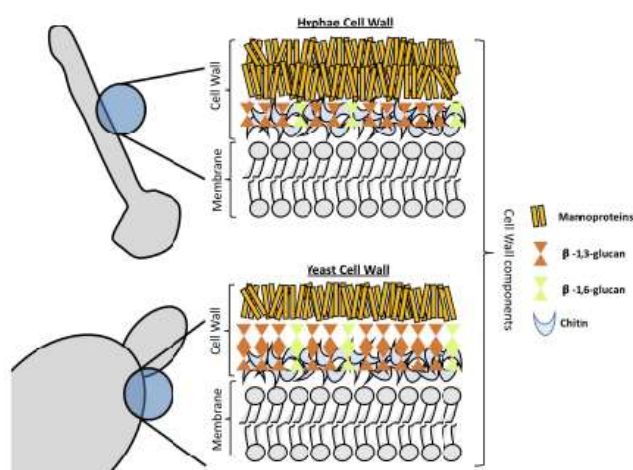
5.1.4.4	Artigo 16	38
5.1.4.5	Artigo 17	39
5.1.4.6	Artigo 18	40
5.1.4.8	Artigo 20	41
5.1.4.9	Artigo 21	42
5.1.4.10	Artigo 22	42
5.1.4.11	Artigo 23	43
5.1.4.12	Artigo 24	43
5.1.5	África	45
5.1.5.1	Artigo 25	45
6	DISCUSSÃO	47
	REFERÊNCIAS	51

1 INTRODUÇÃO

Os fungos habitam diversos lugares do planeta e podem ser encontrados por exemplo, em ambientes aquáticos, terrestres e no ar atmosférico (Anvisa, 2013; Maia; Junior, 2010). Tradicionalmente, são denominados geofílicos quando encontrados no solo, zoofílicos quando isolados dos animais e antropofílicos quando isolados dos seres humanos (Oliveira, 2014). Os fungos são organismos eucarióticos, heterotróficos e unicelulares ou multicelulares (Dos Santos, 2015). Como esses organismos não produzem sua própria fonte de energia são considerados heterotróficos e saprófitas, se alimentando de matéria orgânica, ou como simbioses ou adaptados à vida parasitária (Dos Santos, 2015; Oliveira, 2014).

Os fungos apresentam duas estruturas que são essenciais para a sua sobrevivência: a parede celular e a membrana celular. A membrana celular é composta por ergosterol, diferentemente da membrana celular humana que contém colesterol, portanto muitos antifúngicos têm ação seletiva na síntese de ergosterol (Levinson, 2011). Já a parede celular é constituída por várias camadas de componentes poliméricos representados em geral por quitina (polissacarídeo), glucana e manana ou galactomanana (figura 1) (Garcia-Rubio *et al*, 2020).

Figura 1 – Estrutura celular de *Candida albicans*.



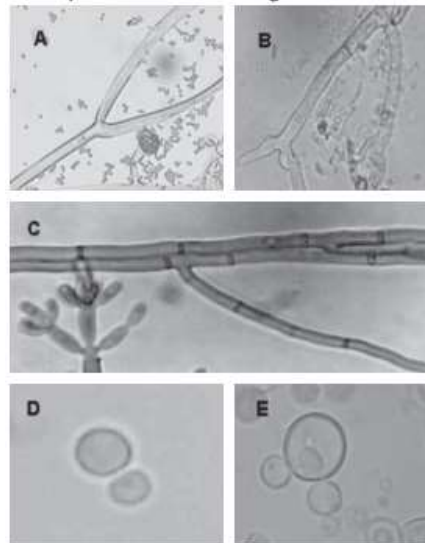
Fonte: Garcia-Rubio *et al* (2020).

De maneira geral, os fungos preferem temperaturas entre 25 °C e 30 °C e ambientes mais úmidos favorecem seu desenvolvimento. Possuem a característica de produzir pigmento que dão coloração as colônias

(cromóforos), que podem se difundir nos meios de culturas (cromóparos) e apresentar diversas colorações como vermelha, amarela, verde, preto, dentre outras (Oliveira, 2014). Além disso, são aeróbios obrigatórios ou anaeróbios facultativos (Levinson, 2011).

Os fungos podem ser classificados em dois grandes grupos: as leveduras e os fungos filamentosos (figura 2), que são fungos unicelulares e multicelulares, respectivamente.

Figura 2 - Fungos filamentosos e leveduras.



Notas: Fungos filamentosos (a, b, c) e leveduras (d, e).
Fonte: Anvisa (2013).

As leveduras apresentam células que se reproduzem de forma assexuada por brotamento, conhecidas como blastoconídios, mas algumas também podem se reproduzir por fissão. Algumas leveduras apresentam hifas ou pseudohifas, dependendo das condições do meio em que se encontram. Por outro lado, os fungos filamentosos ou bolores, apresentam hifas como estrutura principal, que pode ser septada ou não septada, hialina ou demáceas e, a partir das hifas ou estruturas ligadas a ela, podem nascer propágulos assexuados conhecidos como conídios (Anvisa, 2013).

Existe ainda um terceiro grupo de fungos, chamados de dimórficos, que apresentam, em seu ciclo biológico, características tanto de leveduras quanto de fungos filamentosos. Fazem parte deste grupo fungos bem conhecidos como, por exemplo, *Histoplasma* e *Paracoccidioides* (Anvisa, 2013).

Embora a maioria dos fungos de importância médica se reproduzam assexuadamente, existem fungos que se reproduzem de forma sexuada através de acasalamento e esporos sexuados, como zigósporos, ascósporos e basidiósporos (Levinson, 2011).

Os fungos são organismos fundamentais, pois decompõem a matéria orgânica e reciclam nutrientes do meio ambiente. Além disso, também são muito importantes para indústria, pois a partir deles é possível produzir alguns antibióticos e alimentos (Dos Santos, 2015; Oliveira, 2014). Porém, podem causar infecções graves nos seres humanos, principalmente quando o sistema imunológico e as barreiras protetoras estão prejudicados (Arvanitis *et al.*, 2014).

Dependendo do tecido envolvido e do mecanismo de infecção, os fungos podem causar micoses superficiais, cutâneas, subcutâneas, sistêmicas ou oportunistas (Oliveira, 2014).

Sabe-se que a resistência à temperatura corporal, locomoção através do corpo humano, capacidade de causar dano aos tecidos corporais e resistência às defesas imunológicas, são critérios que facilitam a infecção fúngica no hospedeiro (Kohler *et al.*, 2017).

Micoses superficiais não atingem camadas mais profundas da pele e se limitam ao estrato córneo. Exemplos desta micose são pitíriase versicolor, que se caracteriza por manchas cutâneas descamativas, de hipo ou hiperpigmentação causada por *Malassezia* spp. e *tinea nigra*, que se manifesta pela presença de manchas ou máculas escuras, frequentemente nas palmas das mãos, causada pela *Hortaea werneckii* (Brooks *et al.*, 2014; Moraes *et al.*, 2010; Oliveira, 2014).

A micose cutânea atinge tecidos queratinizados como pele, cabelo e unha, sendo que, às vezes, podem causar reações inflamatórias em graus variáveis, dependendo da espécie do fungo ou da reação do hospedeiro. Isso pode ser observado nas dermatofitoses e candidíases, causada por dermatófitos do gênero *Trichophyton*, *Microsporum* e *Epidermophyton* e *Candida* spp., respectivamente (Brooks *et al.*, 2014; Oliveira, 2014).

Os fungos que causam micose subcutânea penetram na pele ou tecido subcutâneo por inoculação traumática, e normalmente, estão presentes no solo ou vegetação. A partir da área de inoculação, as lesões se tornam granulomatosas e se expandem. Geralmente, limitam-se ao tecido subcutâneo,

mas, em raros casos, podem se tornar sistêmicas. A esporotricose, cromoblastomicose, micetoma e feohifomicose são exemplos de micoses subcutâneas (Brooks *et al.*, 2014).

As micoses sistêmicas geralmente, são iniciadas pela inalação de propágulos fúngicos, causando primariamente lesão pulmonar, podendo acometer outras partes do corpo por conta da disseminação extrapulmonar (Moraes *et al.*, 2010). As principais doenças fúngicas sistêmicas são a coccidioidomicose, histoplasmosse, blastomicose e paracoccidioidomicose e limitam-se a determinadas áreas de endemicidade (Brooks *et al.*, 2014).

Pacientes imunocomprometidos são mais suscetíveis às micoses oportunistas, causadas por fungos endógenos como *Candida* sp. ou exógenos, encontrados no ambiente (Brooks *et al.*, 2014). A manifestação clínica é variada, podendo se apresentar como cutânea, subcutânea ou sistêmica e acometer diferentes órgãos (Moraes *et al.*, 2010).

Considerando a coloração variável dos esporos fúngicos Pier Antonio Saccardo em 1906, criou os prefixos feo (pardo) e hialino (incolor), que deram origem aos vocábulos conhecidos atualmente como hialohifomicose e feohifomicose.

As hialohifomicoses são causadas por fungos hialinos, saprófitas e oportunistas, pertencentes as classes *Hyphomycetes*, *Coelomycetes*, *Ascomycetes* e *Basidiomycetes*. As infecções acometem geralmente imunocomprometidos, podendo causar lesões superficiais, subcutâneas e sistêmicas (Lacaz *et al.*, 2002; SIDRIM; Rocha, 2004).

As feohifomicoses são causadas por fungos demáceos, que são geralmente oportunistas, encontrados no solo e matéria orgânica (Lacaz *et al.*, 2002). Apresentam como característica a presença de pigmento escuro em sua parede celular, o que lhes conferem fatores de virulência (Hoffmann *et al.*, 2011).

A porta de entrada destes patógenos nos seres humanos acontece normalmente através da introdução traumática da pele, mas pode decorrer da inalação ou outras formas não compreendidas. Esses fungos causam infecções cutâneas, subcutâneas e sistêmicas. Logo, podem estar envolvidas desde infecções cutâneas leves até doenças cerebrais fatais (Chowdhary; Perfect; Hoog, 2015). São patógenos clinicamente importantes, principalmente em

imunocomprometidos, porém também há relatos de infecções em imunocompetentes.

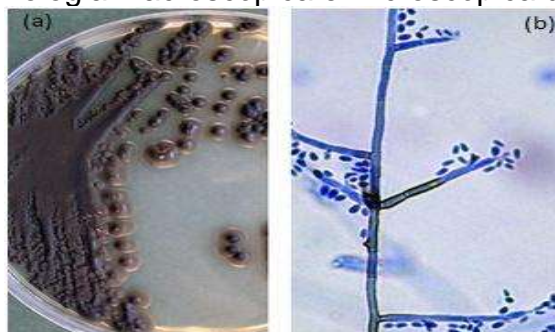
Os agentes etiológicos da feohifomicose pertencem às classes *Hyphomycetes*, *Coelomycetes*, *Ascomycetes* e *Blastomycetes*. Os fungos causadores desta infecção, se apresentam no tecido como leveduras, pseudohifas e hifas demáceas (Lacaz *et al.*, 2002). Um dos patógenos frequentemente relatados é *Exophiala* spp. (WU *et al.*, 2022).

Até então a classificação de agentes etiológicos demáceos era baseada em características fenotípicas da cultura. Porém, técnicas moleculares promoveram aprimoramento na caracterização taxonômica desses fungos, como por exemplo *Wangiella dermatitidis* denominada atualmente como *Exophiala dermatitidis* (Revankar; Sutton, 2010).

O gênero *Exophiala* são ascomicetos anamórficos pertencentes à família *Herpotrichiellaceae* de ordem *Chaetothyriales*. As colônias geralmente são pretas oliváceas inicialmente mucoides semelhantes a leveduras, e depois tornam-se mais aveludadas com o desenvolvimento das hifas (Revankar; Sutton, 2010; Woo *et al.*, 2013). São fungos ambientais amplamente distribuídos na natureza, podendo ser encontrados em habitats naturais bem como em ambientes ricos em hidrocarbonetos e ambientes quentes e úmidos, como banhos de vapor e banheiro (Usuda *et al.*, 2021; Woo *et al.*, 2013). Além disso, também podem ser isolados de animais e humanos (Kirchhoff *et al.*, 2019).

Muitas espécies deste gênero são conhecidas como leveduras negras, devido suas características fenotípicas de formar células semelhantes a leveduras, bem como apresentar hifas demáceas que contêm células conidiogênicas chamadas de anelídeos, conforme pode ser observado na figura 3, para a espécie *Exophiala spinifera* (Thitla *et al.*, 2022; Woo *et al.*, 2013).

Figura 3 - Morfologia macroscópica e microscópica de *E. spinifera*.



Fonte: Universidade de Adelaide (2022).

Notas: (a) Cultura de *Exophiala spinifera* com crescimento típico de levedura preta mucoide; (b) Presença de conidióforos multisseptados com conídios.

Apesar de raros, vários membros do gênero *Exophiala*, são responsáveis por infecções cutâneas, subcutâneas, sistêmicas ou invasivas, principalmente em pacientes imunocomprometidos, mas também em imunocompetentes (Woo *et al.*, 2013; Ng *et al.*, 2016).

A espécie *E. dermatitidis* é a espécie mais isolada clinicamente, além de causar doenças respiratórias, intestinais, cerebrais e cardíacas decorrentes da feohifomicose sistêmica também pode provocar infecções localizadas (Gulmez *et al.*, 2018; Kumar *et al.*, 2021). Outras espécies também relevantes clinicamente são *Exophiala xenobiotica*, *Exophiala spinifera* e *Exophiala oligosperma*, antigamente classificado como *Exophiala jeanselmei* (Chowdhary; Perfect; Hoog, 2015; Ng *et al.*, 2016).

Devido às características polimórficas e semelhanças fenotípicas entre as espécies, a identificação de *Exophiala* spp. pode não ser tão fácil. Basicamente, observações morfológicas e testes moleculares são usados para identificação do gênero e espécies. Normalmente, são realizados exames histopatológicos e cultivos para a caracterização morfológica do fungo. No entanto, a análise filogenética como da sequência da região ITS tem auxiliado na subtipagem e melhor identificação das espécies. A identificação específica do patógeno contribui não só para o diagnóstico, mas também para o tratamento correto da feohifomicose (Usuda *et al.*, 2021; Wu *et al.*, 2022).

O tratamento da feohifomicose por *Exophiala* spp., é feito com antifúngicos como anfotericina B, triazóis, equinocandinas e terbinafina (Gulmez *et al.*, 2018). Embora não haja protocolos pré-definidos, o uso de antifúngicos azólicos, associado com ressecção cirúrgica, geralmente leva a resultados satisfatórios (Gonzales *et al.*, 2022).

2 JUSTIFICATIVA

Exophiala spp. é um fungo oportunista, que apresenta melanina em sua parede celular, sendo considerada um fator de virulência que favorece a patogenicidade deste fungo (Usuda *et al.*, 2021). É ubíquo e potencialmente patogênico, podendo ser de difícil identificação por se tratar de um fungo que pode assumir diferentes formas (Thitla *et al.*, 2022).

Apesar das infecções por *Exophiala* spp. serem raras, este fungo pode acometer pacientes imunocomprometidos e imunocompetentes e assim apresentar risco para a saúde e bem-estar (Woo *et al.*, 2013; Ng *et al.*, 2016). Logo, para a saúde pública é importante o estudo e conhecimento do gênero *Exophiala* spp., suas espécies e as micoses provocadas.

Portanto, neste trabalho espera-se compreender melhor os aspectos clínicos, epidemiológicos, laboratoriais e de identificação das espécies de *Exophiala* spp., bem como abordar os desafios que se manifestam na questão da sua terapêutica, com destaque nos casos de infecção invasiva e disseminada.

Por fim, o presente estudo desse fungo e patologias associadas, ao fornecer informações importantes para a comunidade científica e profissionais de saúde, pode contribuir para melhoria da saúde humana.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Este trabalho tem por objetivo realizar uma revisão narrativa de feohifomicoses invasivas e disseminadas por *Exophiala* spp. na literatura científica, para conhecer seus aspectos clínicos, epidemiológicos, diagnósticos e terapêuticos.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Relatar os casos de feohifomicoses invasivas e disseminadas por *Exophiala* spp. informando sua distribuição geográfica no Brasil e no mundo;
- Citar os métodos laboratoriais utilizados para o diagnóstico da infecção por *Exophiala* spp. e sua identificação taxonômica;
- Apontar eficácia dos procedimentos terapêuticos utilizados nas infecções por *Exophiala* spp.
- Relatar os fatores de riscos associados à infecção por *Exophiala* spp.

4 METODOLOGIA

Para elaborar a revisão narrativa das publicações relacionadas ao diagnóstico laboratorial de feohifomicose invasiva por *Exophiala* spp. no Brasil e no Mundo, foi realizada pesquisa nos portais dos periódicos Capes, Scielo Brasil e PubMed. O intervalo da pesquisa compreendeu o período entre janeiro de 2013 e setembro de 2023. As palavras chaves pesquisadas foram: Infecção por *Exophiala*, *Exophiala infections*, *Exophiala* e infecção, *Exophiala and infection*, infecção por *Wangiella*, *Wangiella infections*, bem como, *Exophiala*, *Exophiala dermatitidis*, *disseminated infections*, *invasive infections*, *case reports*, sendo recombinações utilizando os operadores booleanos “OR” ou “AND” para obter resultados mais específicos.

Foram incluídos nesta revisão, artigos científicos que tinham relação com os objetivos específicos propostos como trabalhos que envolveram casos clínicos descritos no Brasil e no exterior, coleta de amostras para diagnóstico, métodos de diagnóstico laboratorial e tratamento.

Não fizeram parte da revisão estudos que envolveram aspectos de pesquisa básica, casos de infecções em animais e infecções cutâneas tanto em pacientes imunocompetentes como imunocomprometidos, pesquisa de enzimas e outros componentes de *Exophiala* spp., e que não tinham relação com os objetivos específicos desta revisão.

5 RESULTADOS

Com base nos critérios foram selecionados 25 artigos encontrados nas bases de dados Pubmed, Scielo e Capes, abrangendo o período entre janeiro de 2013 e setembro de 2023. Países de todos os continentes foram selecionados, contendo publicações de língua inglesa e espanhola.

Os artigos foram separados de acordo com a distribuição geográfica dos continentes. Cinco relatos foram da Europa, onze da Ásia, cinco da América do Norte, três da América do Sul e um do continente Africano.

5.1 INFECÇÕES INVASIVAS E DISSEMINADAS POR *Exophiala* spp. NO MUNDO

5.1.1 América do Sul

Na América do Sul foram selecionados três artigos, dois do Brasil e um da Argentina. Dois relatos evoluíram a cura e um foi a óbito. Transplantes, utilização de imunossupressores, câncer e DPOC foram fatores de riscos apontados. A identificação do patógeno foi realizada de diferentes formas, através de exame direto, culturas, hemoculturas e/ou MALDI-TOF e sequenciamento ITS. O tratamento medicamentoso com voriconazol foi realizado nos artigos 1 e 2, em quanto no artigo 3 foi administrado anidulafungina.

5.1.1.1 Artigo 1

Pinheiro e colaboradores (2019) relataram um caso de uma paciente de dois anos de idade, do sexo feminino, admitida em um Hospital do Brasil com diarreia e vômitos durante quatro dias. Apresentou redução significativa da urina, sendo admitida na UTI pediátrica. Devido aos resultados dos exames laboratoriais foi diagnosticada com insuficiência renal aguda por síndrome hemolítica urêmica. Por dezesseis dias fez diálise peritoneal por conta da anúria e ao decorrer do tratamento apresentou dor abdominal e febre. Foram coletadas amostras do líquido peritoneal e através do exame microscópico direto foi

possível observar leveduras. Foi iniciado tratamento com fluconazol endovenoso e realizada hemodiálise. A hemocultura foi realizada através de frascos com meio BACTEC Plus Aerobic/FBD. Após seis dias de incubação visualizou-se o crescimento de microrganismos. Em ágar sangue foi observado o crescimento de colônias lisas, cerosas, com coloração verde-oliva. Foram coletadas amostras do cateter que semeadas nos meios Sabouraud, Mycosel e Ágar Cérebro-Coração (BHI), apresentando crescimento de colônias mucoides e leveduriformes. Microscopicamente observou-se leveduras, hifas escuras com conídios globosos a elipsoidais. Outras amostras do líquido peritoneal foram analisadas, sendo confirmada a presença do patógeno. O isolado foi identificado como *Exophiala dermatitidis* através das técnicas MALDI-TOF e sequenciamento da região ITS. A terapia foi substituída por voriconazol intravenoso durante quatorze dias, realizou-se mais três sessões de hemodiálise e o cateter foi retirado. Apresentou melhora da função renal, mas ainda apresentava hipertensão. Após trinta e sete dias de internação, com prescrição de anti-hipertensivos e acompanhamento, a paciente recebeu alta.

5.1.1.2 Artigo 2

Oliveira e colaboradores (2016) relataram no Brasil, o caso de um homem de 57 anos com nódulos e tumores no dorso do pé e perna direita. Há quatro anos o paciente havia realizado transplante renal e tratamento imunossupressor devido a nefropatia hipertensiva. Foi realizado exame micológico direto que revelou hifas pigmentadas moniliformes irregulares e septadas, além disso, houve crescimento de hifas com anelóforos septados na cultura em ágar Sabouraud com cloranfenicol, compatíveis com *Exophiala* sp. Através do exame histopatológico, foi possível observar infiltrado inflamatório granulomatoso com paredes acastanhadas e células gigantes multinucleadas contendo estruturas fúngicas. A coloração de Fontana – Masson revelou feomelanina na parede dos fungos. Foi realizada excisão cirúrgica das lesões e tratamento com voriconazol na dose de 200 mg a cada doze horas. Devido ao desenvolvimento de hiponatremia o tratamento foi alterado por itraconazol 200mg/dia, durante cinco meses e o paciente não apresentou recidivas.

5.1.1.3 Artigo 3

Vila e colaboradores (2019) relataram um caso de um homem de 75 anos internado por insuficiência respiratória na Argentina. O seu histórico indicava hipertensão, etilismo, tabagismo e doença pulmonar obstrutiva crônica. Além disso, anos atrás foi diagnosticado com câncer de próstata e colón, ambos sem recidivas. Após ser transferido para o Hospital o exame físico indicou febre, tosse, taquipneia e taquicardia. O paciente precisou ser internado na unidade de terapia intensiva (UTI) com ventilação mecânica. Apresentou infiltrado pulmonar e obteve diagnóstico presuntivo de pneumonia adquirida. Realizou-se cultivo de lavado broncoalveolar (LBA) e hemoculturas em meio aeróbio Bactet, sendo que as culturas e colorações do LBA foram negativas. Porém, após alguns dias as hemoculturas apresentaram índice de crescimento e através da microscopia direta visualizou-se leveduras hialinas, ovoides e elípticas. Todas as amostras de hemoculturas coletadas nos dias 6 e 9 foram positivas para leveduras. Ocorreu crescimento lento nos subcultivos em ágar Sabouraud, as colônias inicialmente eram mucoides, lisas e brilhantes, posteriormente tornaram-se pretas, oliváceas e aveludadas. Ao exame microscópico foi possível visualizar hifas septadas demáceas com conidiogênese anelídica e agregados de conídios elipsoides. O método MALDI -TOF identificou o patógeno como *Exophiala dermatitidis*. O sequenciamento das regiões ITS de rDNA D1 e D2 da subunidade ribossomal 28S também resultou neste patógeno. De acordo com a definição de CDC, o paciente foi diagnosticado com infecção da corrente sanguínea associado a cateter central (CLASBI). O cateter foi retirado e iniciou o tratamento com anidulafungina. O paciente não apresentou evidência de infecção disseminada, mas faleceu por hemoptise e taquicardia supraventricular.

Quadro 1 – Resumo dos casos de infecções invasivas e disseminadas por *Exophiala* spp. na América do Sul.

Artigo	País	Idade (sexo)	Fator de risco	Sintomas/apresentações clínicas	Identificação	Espécie fúngica	Tratamento	Evolução	Referência
1	Brasil	2 (F)	Sem fatores de risco	Dor abdominal e febre/ Peritonite	Exame direto, hemocultura, culturas, MALDI - TOF, ITS	<i>Exophiala dermatitidis</i>	Voriconazol; Cateter retirado	Curada	(Pinheiro et al., 2019)

2	Brasil	57 (M)	Transplante renal e imunossupressores	Nódulos e tumores	Exame direto; Cultura; histopatológico	<i>Exophiala</i> sp.	Voriconazol e excisão cirúrgica; itraconazol	Curado	(Oliveira <i>et al.</i> , 2016)
3	Argentina	75 (M)	Histórico: câncer, hipertensão, etilismo, tabagismo e DPOC.	Febre; tosse; taquipneia; taquicardia / CLABSI	Culturas, Hemocultura; MALDI - TOF; ITS	<i>Exophiala dermatitidis</i>	Anidulafungina; Cateter retirado	Óbito	(Vila <i>et al.</i> , 2019)

Fonte: Desenvolvido pela autora (2023).

Legenda: (F): Feminino. (M): Masculino. DPOC: Doença pulmonar obstrutiva crônica. MALDI TOF: técnica de ionização/dessorção a laser assistida por matriz acoplada a espectrometria de massa por tempo de voo. ITS: Espaçador transcrito interno.

5.1.2 América do Norte

Na América do Norte foram selecionados cinco artigos, quatro dos Estados Unidos e um do Canadá. Fatores de riscos como DPOC, infecções pulmonares, cirurgias, utilização de imunossupressores, transplante e câncer, se destacaram. O patógeno *Exophiala dermatitidis* foi identificado em quatro artigos. No artigo 4 ocorreu suspeita de contaminante. Quatro pacientes foram curados e um foi a óbito.

5.1.2.1 Artigo 4

Yurtsever e colaboradores (2020) relataram um caso de um paciente masculino de 77 anos com histórico de doença pulmonar obstrutiva crônica nos Estados Unidos. Foi ao pneumologista pois apresentava tosse. Inicialmente, foi tratado com azitromicina e corticosteroides. Por conta da piora da tosse trocou azitromicina por levofloxacina e continuou com corticosteroides. O paciente também desenvolveu fadiga, falta de apetite, fraqueza, calafrios e queixas urinárias. Realizou radiografia do tórax e foi diagnosticado com pneumonia no pulmão esquerdo e infecção do trato urinário, sendo tratado com dois antibióticos, doxiciclina e ciprofloxacina. A hemocultura foi realizada e, no terceiro dia, observou-se resultado positivo, através da coloração de Gram foi possível visualizar leveduras. Após três dias a 42°C, uma colônia escura de cor verde brilhante com lado anverso escuro foi isolada, revelando à microscopia hifas hialinas e demáceas, com conídios marrons. A colônia foi identificada como *Exophiala dermatitidis*. Porém, como os sintomas do paciente melhoraram com

antibióticos houve a suspeita de que o fungo poderia ser um contaminante ou que o paciente estivesse imunossuprimido, por conta da administração de corticosteroides. As hemoculturas permaneceram negativas e o paciente recebeu alta hospitalar. Posteriormente, o paciente desenvolveu infecção respiratória por Coronavírus e o acompanhamento precisou ser continuado.

5.1.2.2 Artigo 5

Berger e colaboradores (2017) relataram um caso de um homem de 53 anos que se apresentou no Hospital de Nova York em 2016 com dor no peito e febre intermitente há duas semanas. Apresentava histórico de hipertensão, realização de cirurgia devido aneurisma em 2014 e, quatro dias antes da internação, foi diagnosticado com pneumonia. O paciente recebeu tratamento com antibiótico, mas sem resolução dos sintomas. No Pronto Socorro foi realizado angiotomografia computadorizada (ATC) de tórax que revelou líquido ao redor da raiz aorta e o ecocardiograma transesofágico apontou pequenas densidades móveis na valva aórtica e na superfície interna do enxerto aórtico. Além disso, apresentava sugestivo abscesso fora do enxerto aórtico. O paciente foi então tratado com antibióticos de amplo espectro. O paciente foi submetido a cirurgias no sétimo dia de internação e os achados operatórios confirmaram abscesso periaórtico. A cultura da valva aórtica em caldo tioglicolato revelou levedura brotante. Material da cultura foi então repicado em ágar Sabouraud dextrose à 37 °C sendo observado o crescimento de colônias negras de levedura. Ao exame microscópico da cultura foram observadas células conidiogênicas escuras, septadas e cilíndricas. No ápice da célula conidiogênica e, nas laterais do conidióforo, foram observados conídios unicelulares castanho-pálidos redondos a ovais acumulados. O isolado da cultura da valva aórtica foi identificado como *Exophiala dermatitidis* através da caracterização fenotípica, ITS e PCR. Micafungina foi administrada no decimo sexto dia após crescimento de leveduras na cultura e após identificação de *Exophiala dermatitidis* o tratamento foi alterado por voriconazol (susceptibilidade *in vitro*) intravenoso e posteriormente foi administrado por via oral. O paciente necessitou de três

cirurgias pós-operatórias e apresentou algumas complicações renais, mas depois seu quadro clínico melhorou. O paciente realizou tratamento empírico com antibióticos durante seis semanas e permaneceu com voriconazol oral até a alta hospitalar.

5.1.2.3 Artigo 6

Lang e colaboradores (2018) relataram um caso de uma mulher de 28 anos originária da Índia com queixas de dores nas costas e febre. A paciente imigrou para o Canadá e meses depois manifestou febre associada a perda de peso e erupção cutânea no tronco, pernas e couro cabeludo. Com a biópsia da pele foi possível identificar apenas células inflamatórias e com isso foi diagnosticada com sarcoidose. Em seis meses, sem terapia específica as lesões desapareceram, porém ainda apresentava febre e perda de peso. Paciente retornou a Índia e recebeu tratamento empírico para tuberculose e brucelose, porém não houve alteração do quadro clínico, então os antibióticos foram suspensos e prednisona foi administrada, solucionando a febre e mal-estar. Retornou ao Canadá com dor lombar, grande nódulo nas costas, febre e piora na dor no braço. Através da tomografia computadorizada (TC) apresentou uma atenuação no tecido paraespinal e nódulo no pulmão esquerdo e a cintilografia óssea identificou anormalidade na coluna torácica. Através do exame histopatológico do nódulo foi possível observar elementos semelhantes a leveduras em brotamento. A ressonância magnética (RM) revelou massa em partes moles nos níveis espinhais, precisando realizar incisão, drenagem e colocação de haste e parafuso. Outros exames foram realizados, mas a única pista etiológica era o aparecimento de leveduras no nódulo pulmonar, sendo assim, foi iniciado tratamento com anfotericina B lipossomal. O exame histopatológico da região paravertebral revelou leveduras. A microscopia evidenciou conídios ovais com fiáides retangulares, de acordo com o fungo *Exophiala* spp. Foi realizado a coloração de Fontana-Masson que confirmou fungos pigmentados. De forma empírica, foi adicionado ao tratamento o medicamento voriconazol. O exame de ressonância magnética revelou progressão de lesão osteolítica e acúmulo de líquido na articulação sacroilíaca direita. Sendo assim a terapia foi alterada para posaconazol. Várias culturas

operatórias e lavado broncoalveolar tornaram-se positivas para fungos. O diagnóstico foi confirmado para *Exophiala dermatitidis* pelo sequenciamento da região D1 e D2 da subunidade ribossomal (28S) do isolado. O tratamento foi alterado novamente decorrente da disponibilidade de voriconazol oral e a anfotericina B lipossomal foi retirada após um mês de terapia combinada. A paciente apresentou uma melhora clínica e teve alta. Após três semanas apresentou novamente uma massa na escápula esquerda, também apresentou sinal da medula óssea e grandes coleções líquidas na coluna vertebral. A paciente necessitou ser internada para irrigação e desbridamento das coleções. A terapia com anfotericina B lipossomal e posaconazol foi novamente aplicada. A paciente precisou realizar sete cirurgias. Ela recebeu alta e após duas semanas continuou a ser tratada apenas com posaconazol. Após a sua última cirurgia ficou cerca de 500 dias com a terapia antifúngica, como apresentou parâmetros laboratoriais normais e não apresentava infecção, seu tratamento com posaconazol foi descontinuado. Após um ano e meio continuou sendo acompanhada pelo médico e livre de doenças, também recebeu prótese de ombro com sucesso.

5.1.2.4 Artigo 7

Cohen e Stead (2015) nos Estados Unidos, relataram um caso de uma paciente de 75 anos do sexo feminino com bronquiectasias admitida no ambulatório com piora da falta de ar de e tosse produtiva nos últimos três meses. No passado foi diagnosticada com infecção pulmonar por *Mycobacterium avium*, realizou o tratamento e obteve melhora dos sintomas, porém, culturas respiratórias foram positivas para *Exophiala jeanselmei*, com base na morfologia colonial do isolado. Nos últimos três meses ocorreu piora do quadro e produção de escarro negro. Foi realizado uma cultura do escarro que revelou bolor preto semelhante a levedura, com base na morfologia o patógeno foi identificado novamente como *Exophiala jeanselmei*. A terapia foi iniciada com itraconazol 200 mg e após seis meses seus sintomas melhoraram e não produzia mais escarro negro. A terapia foi administrada até seis meses com melhora significativa dos sintomas. Porém, após três semanas de descontinuação do tratamento os sintomas da paciente voltaram. Foi realizada novamente a cultura

do escarro que, através das características morfológicas e sequenciamento do DNA das regiões ITS e D1/D2, identificou o isolado como *Exophiala dermatitidis*. Realizou-se o teste de sensibilidade e o voriconazol foi escolhido para o tratamento. A paciente obteve melhora dos sintomas e resolução da produção de escarro negro. Porém ao longo de sete meses a terapia foi interrompida devido ao desenvolvimento de alopecia e neuropatia periférica. O tratamento foi alterado para posaconazol, mas foi interrompido por conta de efeitos neurológicos. Sendo assim, naquele momento a paciente preferiu interromper a terapia.

5.1.2.5 Artigo 8

Gonzales e colaboradores (2022) relataram um caso nos Estados Unidos de uma mulher de 55 anos que se apresentou no Hospital com tosse, dispneia e fraqueza durante duas semanas. A paciente tinha histórico de pneumonia, hipertensão, infecções recorrentes do trato urinário por bactérias produtoras de betalactamases de espectro estendido (ESBL), mieloma múltiplo e realizou transplante de células tronco e renal. Devido ao mieloma múltiplo utilizou medicamentos anticancerígenos e imunossupressores por um determinado período. Os exames laboratoriais sugeriram o diagnóstico de lesão renal aguda em virtude da creatinina elevada, leucócitos e piúria. Através da radiografia de tórax foi possível observar opacidade do pulmão esquerdo e a tomografia computadorizada retratou opacidade como grande lesão cavitária do lobo superior esquerdo. Inicialmente realizou-se o tratamento com vancomicina e cefepime. Foram realizadas hemoculturas, culturas de escarro. Também foi realizado broncoscopia no lavado broncoalveolar (LBA), observou-se hifas semelhantes ao *Aspergillus* e voriconazol 200mg foi administrado. Além disso, cresceram bactérias ESBL nas hemoculturas e uroculturas sugerindo fonte do trato geniturinário, devido as infecções recorrentes. A paciente obteve melhora clínica e completou um ciclo de quatorze dias de meropenem e voriconazol 200 mg duas vezes ao dia e recebeu alta. Após duas semanas a paciente retorna ao hospital com febre e dispneia. Ocorreu identificação de *Exophiala* sp. na cultura de LBA da primeira admissão. O uso do voriconazol foi suspenso por suspeita de toxicidade medicamentosa e foi iniciado tratamento com anfotericina B

lipossomal 3mg/kg a cada 24 horas. Posteriormente a anfotericina foi combinada com itraconazol devido à piora do quadro de pneumonia fúngica. A doença se agravou ainda mais com opacificação completa do pulmão esquerdo, necessitando de pneumectomia. Realizou-se hemoculturas novamente que foram positivas para bactérias ESBL. A paciente apresentou alucinações e a RM revelou abscesso no lobo parietal e malformação do cérebro. Foi descartada a possibilidade de realizar neurocirurgia para biopsia e punção lombar para investigar a etiologia devido ao alto risco. A paciente manifestou insuficiência respiratória adicional e acidente vascular cerebral, vindo a falecer posteriormente.

Quadro 2 – Resumo dos casos de infecções invasivas e disseminadas por *Exophiala* spp. na América do Norte.

Artigo	País	Idade (sexo)	Fator de risco	Sintomas/apresentação clínica	Identificação	Espécie fúngica	Tratamento	Evolução/ desfecho	Referência
4	EUA	77 (M)	DPOC e uso de corticosteróides	Tosse/ Infecção no sangue	Cultura; Hemocultura	Sugestão: <i>Exophiala dermatitidis</i>	Antibiótico	Curado	(Yurtsever <i>et al.</i> , 2020)
5	EUA	53 (M)	Hipertensão, cirurgia devido aneurisma	Dor no peito e febre intermitente / Endocardite	Cultura, ITS e PCR	<i>Exophiala dermatitidis</i>	Voriconazol	Curado	(Berger <i>et al.</i> , 2017)
6	Canadá	28 (M)	Fatores de riscos não foram descritos	Dores nas costas, febre e erupções cutâneas/ Artrite séptica e osteomielite	Culturas, exame histopatológico, D1 e D2 its	<i>Exophiala dermatitidis</i>	Voriconazol; anfotericina B; posaconazol ; cirurgia	Curado	(Lang <i>et al.</i> , 2018)
7	EUA	75 (F)	Infecção por <i>Mycobacterium avium</i>	Bronquiectasia; falta de ar; tosse/ Pneumonia	Cultura, ITS	<i>Exophiala dermatitidis</i>	Itraconazol; voriconazol, posaconazol	Curado, mas teve efeitos colaterais	(Cohen; Stead, 2015)

8	EUA	55 (M)	Mieloma múltiplo, transplante, imunossupressores.	Tosse, dispneia e fraqueza/ Pneumonia	Hemoculturas, culturas	<i>Exophiala</i> sp.	Anfotericina B lipossomal, itraconazol, pneumectomia	Óbito	(Gonzales <i>et al.</i> , 2022)
---	-----	--------	---------------------------------------------------	---------------------------------------	------------------------	----------------------	------------------------------------------------------	-------	---------------------------------

Fonte: Desenvolvido pela autora (2023).

Legenda: (F): Feminino. (M): Masculino. MALDI TOF: técnica de ionização/dessorção a laser assistida por matriz acoplada a espectrometria de massa por tempo de voo. ITS: Espaçador transcrito interno.

5.1.3 Europa

Na Europa foram selecionados cinco artigos com relatos de casos em diferentes Países: Espanha, Grécia, Áustria, Suécia e Eslováquia. A faixa etária dos pacientes foi bem ampla, entre 4 a 81 anos de idade. Transplante, problemas no pulmão, uso de corticosteroides e câncer, foram alguns dos fatores de risco mencionados. *Exophiala phaeomuriformis* foi identificada no artigo 12 e no restante dos artigos da Europa o patógeno identificado foi *Exophiala dermatitidis*. Terapias com voriconazol, Anfotericina B e posaconazol foram relatadas e dois pacientes foram a óbito.

5.1.3.1 Artigo 9

Bayo e colaboradores (2023) relataram um caso de uma mulher de 68 anos que foi atendida em um Pronto Socorro na Espanha, com dor e olho avermelhado. Há um ano a paciente realizou transplante de córnea. Através da biomicroscopia foi possível revelar hiperemia conjuntival, botão corneano transparente e corpo estranho acastanhado com aspecto emborrachado na córnea. Inicialmente, a paciente foi tratada com colírio de moxifloxacina e doxiciclina oral, depois foi substituído por vancomicina, colírio ceftazi-sime e doxiciclina oral. A amostra coletada do corpo estranho da córnea da paciente foi semeada em ágar sangue, chocolate, Sabouraud e caldo tioglicolato, na unidade de microbiologia do Hospital Universitário Arnau de Vilanova Lleida (Espanha). Após 48 horas de incubação a 37 °C, foi possível observar o crescimento de

colônias escuras em todos os meios. Através do MALDI-TOF MS foi identificado o microrganismo isolado como *Exophiala dermatitidis*. Foi realizado um teste de sensibilidade aos antifúngicos por microdiluição e o voriconazol foi escolhido, uma vez que a concentração inibitória mínima contra o isolado foi baixa (0,03 mg/L). Após o tratamento por dois meses com colírio de voriconazol e três semanas com voriconazol oral, a paciente apresentou boa evolução clínica.

5.1.3.2 Artigo 10

Maraki e colaboradores (2022) relataram um caso de um menino de 4,5 anos, com sarcoma de Ewing metastático. O paciente apresentava tumor no fêmur com comprometimento das partes moles vizinhas e lesão pulmonar metastática. Inicialmente foi inserido um cateter venoso central (CVC) e posteriormente iniciou quimioterapia. Em um centro especializado em Munster na Alemanha, após a quimioterapia o paciente foi submetido à excisão cirúrgica do tumor, salvamento do membro e cirurgia protética com endoprótese. Seguidamente, realizou nove ciclos de quimioterapia e continuou o tratamento de irradiação pulmonar. Após 25 dias do seu último ciclo de quimioterapia mais nenhum tratamento foi proposto. O paciente retornou a Grécia, após um mês sem quimioterapia apresentou febre de 39°C e necessitou ir para o Departamento de Hematologia e Oncologia Pediátrica. Amostras de sangue foram coletadas e inoculadas em frascos Bact/Alert PF e incubadas em um sistema de hemocultura Bact/Alert 3D. Após 52,3 e 59,9 horas, ambas as culturas foram positivas para fungos leveduriformes. Posteriormente, as culturas foram subcultivadas em ágar Sabouraud dextrose e ágar batata dextrose por 48 horas a 37°C e 40°C onde cresceram colônias, inicialmente brancas que se tornaram pretas, ao longo de três dias. Ao exame microscópico foi possível observar conídios elipsoidais unicelulares marrons aglomerados do lado das hifas e nos ápices das fiálides. Por fim, por conta das características fenotípicas, realização do método MALDI - TOF MS, amplificação molecular e análise de sequenciamento das regiões 1 e 2 transcritas internamente (ITS1-5.8S-ITS2) do rDNA foi possível identificar os isolados como *Exophiala dermatitidis*. O cultivo da ponta do CVC revelou resultado negativo para bactérias e fungos, porém as culturas só foram incubadas por apenas dois dias. Após os resultados

laboratoriais, foi realizado um teste de sensibilidade aos antifúngicos e o tratamento com voriconazol 9mg/kg foi iniciado a cada 12h nas primeiras 24h e depois 8mg/kg/dia por via intravenosa. O CVC foi removido e o paciente continuou o tratamento por 14 dias com voriconazol 9mg/kg a cada 12 horas por via oral. Após 24 horas da retirada do CVC houve remissão da febre. Por fim, a criança não teve febre e apresentou bom estado geral após seis meses de acompanhamento.

5.1.3.3 Artigo 11

Klasinc e colaboradores (2018) relataram um caso de um paciente masculino de 76 anos que apresentava fibrose pulmonar e que precisou ser submetido a um transplante duplo de pulmão na Áustria. Após 10 dias da cirurgia, apresentou derrame pleural hemorrágico e insuficiência respiratória, necessitando de cirurgia para retirada do pulmão esquerdo. Para profilaxia de infecções decorrentes de bactérias e fungos, foram administrados uma série de antibióticos e antifúngicos, como fluconazol. Alguns dias depois observou-se abertura dos pontos cirúrgicos com exsudação de material purulento. Amostras da ferida foram isoladas e cultivadas em ágar Sabouraud (SAB) contendo gentamicina e cloranfenicol por 72 horas em ambiente aeróbico a 37°C que apresentaram crescimento de colônias semelhante a leveduras de cor cinza inicialmente e que, após três dias alteraram para coloração preta. Para identificação do patógeno além da análise morfológica foi realizado MALDI – TOF MS e análise de sequência da região do espaçador interno transcrito (ITS-S2), identificando a espécie como *Exophiala dermatitidis*. Foram realizados testes de sensibilidade de antimicrobianos tendo como resultado o voriconazol como composto mais ativo. Ocorreu piora do quadro clínico do paciente e culturas do líquido pleural também revelaram *Exophiala dermatitidis*, apontando infecção fúngica invasiva. O estágio da doença estava avançado e o paciente realizou o tratamento com voriconazol 300mg/12h por três dias. Entretanto, ele foi a óbito logo depois. Foi então realizada uma investigação da origem e transmissão desse fungo, através de coleta de amostras de ambientes de pacientes, como ralos de pias e borracha da máquina de lavar louças, porém sem sucesso.

5.1.3.4 Artigo 12

Vicente e colaboradores (2018) relataram um caso de uma mulher de 81 anos encaminhada ao Hospital Universitário de Umea na Suécia com erosão persistente na córnea do olho direito. A paciente apresentava histórico de glaucoma, realizou terapia tópica com antibióticos e corticoides e o uso de lentes de contato curativas que não resolveram seu caso, precisando ser submetida ao tratamento com laser. Após seis meses da terapia com laser precisou ser realizado o transplante da membrana amniótica, devido as recidivas e inflamação, conseguindo diminuir suas dores. Contudo, após dois meses a paciente manifestou desconforto no olho direito e na região da erosão constava lesão escura multilobular, apresentando placas marrom-escuras com aspecto lobulado na córnea. Realizou a remoção da lesão e amostras do raspado da córnea foram encaminhadas para exame anatomopatológico e micológico, onde a coloração de PAS indicou infecção fúngica e houve crescimento de colônias nas placas de cultura com ágar Sabouraud dextrose. O patógeno foi identificado como *Exophiala phaeomuriformis* através da amplificação do DNA ribossomal, ITS e sequenciamento de DNA. Inicialmente a paciente procedeu o tratamento com anfotericina B tópica durante 17 meses. Posteriormente, iniciou-se o tratamento com fluconazol 100mg oral durante duas semanas e fluconazol 200 mg oral durante dois meses e meio. O tratamento induziu a regressão da erosão e a reepitelização total da córnea foi obtida em quatro meses, com cicatrizes leves após seis meses.

5.1.3.5 Artigo 13

Tanuszkova e colaboradores (2017) relataram um caso de um menino de 8 anos com leucemia mieloide aguda secundária em remissão completa após terapia para meduloblastoma, internado na Bratislava (Eslováquia) para um transplante de células tronco. Para profilaxia da doença do enxerto foram administrados globulina antimicótico e ciclosporina A. O quadro clínico do paciente piorou, apresentando estado subfebril, respiração acelerada, oligúria e retenção hídrica. Foi transferido para UTI pediátrica devido a insuficiência renal e respiratória. Dados laboratoriais e sinais clínicos indicavam sepse, porém as

hemoculturas permaneceram negativas. Ao longo dos dias o paciente precisou de ventilação mecânica, dialise peritoneal contínua e ressuscitação cardiopulmonar com adrenalina contínua. Punção pleural foi realizada devido a evolução do derrame pleural, porém nenhum patógeno foi identificado, o paciente procedeu seu tratamento de forma empírica com antimicrobiano de amplo espectro. Apesar de curto período de estabilização, o seu quadro voltou a se agravar, apresentava falência de múltiplos órgãos, hemodinamicamente instável, epidermólise bolhosa, pele escura, escarro cinza. Após múltiplas aspirações traqueobrônquicas e swabs de garganta e nariz posterior a um derrame pleural, *Exophiala dermatitidis* foi identificada. O tratamento profilático com o antimicótico micafungina já era utilizado. Iniciou-se o tratamento com posaconazol por via venosa devido insuficiência renal. Devida a falência de múltiplos órgãos a paciente foi a óbito.

Quadro 3 – Resumo dos casos de infecções invasivas e disseminadas por *Exophiala* spp. no continente Europeu

Artigo	País	Idade (sexo)	Fator de risco	Sintomas/manifestações clínicas	Identificação	Espécie fúngica	Tratamento	Evolução/desfecho	Referência
9	Espanha	68 (F)	Transplante de córnea	Dor e olho vermelho/Abcesso corneano	Cultura, MALDI-TOF MS	<i>Exophiala dermatitidis</i>	Voriconazol	Curado	(Bayo <i>et al.</i> , 2023)
10	Grécia	4 (F)	Sarcoma de Ewing metastático	Febre/CLABSI	Hemocultura; Culturas, MALDI-TOF	<i>Exophiala dermatitidis</i>	Voriconazol e retirada do cateter	Curado	(Maraki <i>et al.</i> , 2022).
11	Áustria	76 (M)	Fibrose pulmonar; Transplante pulmonar	Derrame pleural e insuficiência respiratória	Culturas, MALDI-TOF e ITS	<i>Exophiala dermatitidis</i>	Voriconazol	Óbito	(Klasinc <i>et al.</i> , 2018)
12	Suécia	81 (F)	Histórico de glaucoma, uso de lentes curativas, terapia tópica com corticosteroides	Desconforto no olho direto / Erosão na córnea	Exame anatomopatológico e micológico do raspado da córnea; Amplificação do DNA ribossomal e ITS	<i>Exophiala phaeomuriformis</i>	Anfotericina B; Fluconazol;	Curado	(Vicent <i>et al.</i> , 2018)
13	Eslováquia	8 (M)	Leucemia mieloide aguda; Transplante	Subfebril, respiração acelerada, oligúria e retenção hídrica/Insuficiência renal e respiratória	Cultura	<i>Exophiala dermatitidis</i>	Posaconazol	Óbito	(Tanuskova <i>et al.</i> , 2017)

Fonte: Desenvolvido pela autora (2023).

Legenda: (F): Feminino. (M): Masculino. MALDI TOF: técnica de ionização/dessorção a laser assistida por matriz acoplada a espectrometria de massa por tempo de voo. ITS: Espaçador transcrito interno. CLABSI: Infecção sanguínea associada ao cateter central.

5.1.4 Ásia

No continente Asiático foram selecionados 11 artigos, três relatos aconteceram na Índia, seis no Japão, um na China e um na Malásia. A faixa etária foi entre 2 meses de vida a 79 anos de idade. Vários fatores de riscos foram descritos como, câncer, infecções pulmonares, comerciante de gado e cirurgia. Também foi utilizado diferentes técnicas para identificação do patógeno como, exame direto, culturas, hemoculturas, exame anatomopatológico, MALDI-TOF e sequenciamento ITS. As espécies identificadas foram *E. dermatitidis*, *E. jeanselmei* e *E. xenobiotica*. Além do tratamento medicamentoso, alguns casos foram necessários a retirada do cateter e cirurgias.

5.1.4.1 Artigo 14

Ramprasad e colaboradores (2019) relataram um caso de um paciente masculino de 30 anos, comerciante de gado, que há dois anos apresentava lesões cutâneas úlcero-nodulares na face, tronco e dorso. Através da punção aspirativa das lesões foi possível revelar necrose. Procedeu com a terapia empírica antituberculosa, mas piorou após dois meses e obteve disseminação das lesões no pescoço, mandíbula, tórax e abdômen. Foi realizada uma biópsia do nódulo cutâneo e o exame histopatológico revelou hifas fúngicas septadas. Em seguida, apresentou acometimento do joelho direito e regiões das duas pernas. Desenvolveu osteomielite tibial direita com suspeita de causa fúngica e precisou amputar acima do joelho direito. O paciente foi encaminhado para o Instituto de Ciências Médicas na New Delhi, Índia. Primeiramente, apresentava múltiplos edemas nodulares e secreções de pus no pescoço, tórax, face, mão e braço direito. Além disso o membro inferior esquerdo apresentava úlceras, após ressonância foi possível revelar osteomielite da tíbia e artrite séptica do joelho e tornozelo. Foi realizado uma aspiração do inchaço do braço direito e posteriormente foi feito o método com KOH, sendo possível observar hifas septadas demáceas, sugestivas de feohifomicose. Foi aplicado um tratamento empírico com anfotericina B e flucitosina por quatro semanas. Em seguida, através da cultura observou-se morfologia semelhante a *Exophiala* spp. e foi

confirmado *Exophiala jeanselmei* através de ITS 1 e 2. Após quatro semanas com terapia combinada o paciente apresentou 75% de cura das lesões e boa resolução das secreções de pus. O tratamento foi alterado para preparações orais de itraconazol 200 mg duas vezes ao dia e terbinafina 250 mg/uma vez ao dia. Foi realizada uma investigação de imunodeficiência, mas o paciente apresentou resultado negativo. Ao longo do tratamento houve cicatrização das lesões, úlceras e redução da extensão de osteomielite. Não foram observadas recidivas após um ano com a terapia combinada.

5.1.4.2 Artigo 15

Itoh e colaboradores (2021) relataram um caso de um paciente masculino de 75 anos de idade com câncer gástrico e câncer de esôfago torácico com metástase para o fígado, osso e glândula adrenal, também apresentava hipertensão arterial e hiperlipidemia. O paciente havia sido internado um mês antes pois apresentava um quadro de pneumonia aspirativa. O paciente foi transferido para outro Hospital no Japão devido a obstrução esofágica, portanto a nutrição parenteral total foi administrada pelo CVC. Durante seu primeiro dia de internação no Hospital manifestou febre. Exames laboratoriais indicaram anemia normocítica, proteína C reativa e enzimas hepáticas elevadas. A radiografia do tórax não indicou pneumonia. Foi coletado sangue periférico e do portal do CV em frascos de cultura BACT/ALERT FA PLUS do sistema BACT/ALERT 3D. Após 88h e 100h foi possível observar o crescimento de leveduras no CV e sangue periférico, respectivamente. Sendo assim, o paciente foi diagnosticado com CLABSI e foi tratado com micafungina 100mg/dia. Os frascos com crescimento fúngico foram subcultivados em placa CHROMagar *Candida* e em ágar sangue de carneiro a 35 °C, após 24h foi possível visualizar colônias verdes pequenas. A espécie foi confirmada como *Exophiala dermatitidis* por MALDI – TOF MS e sequenciamento ITS, no Hospital Nagoya Daini, da Cruz Vermelha Japonesa. Como a hemocultura e a cultura do cateter foram positivas para o mesmo fungo, o cateter foi retirado. Foi administrado voriconazol intravenoso na dose de 300 mg/dia por conta da dificuldade de ingestão oral. Após alguns dias, a hemocultura foi negativa. Posteriormente, apresentou novamente febre, insuficiência respiratória e infiltração bilateral e faleceu por

pneumonia aspirativa. Realizou-se a cultura de escarro e foram detectadas apenas bactérias comensais.

5.1.4.4 Artigo 16

Homa e colaboradores (2018) relataram um caso de um homem de 59 anos que em dezembro de 2012 se apresentou ao Departamento de Córnea do Hospital de Olhos Aravind e no Instituto de Pós-Graduação em Oftalmologia na Índia com diminuição da acuidade visual (AV), dor e vermelhidão no olho esquerdo. No passado o paciente realizou cirurgia de catarata e há quatro meses no olho esquerdo realizou implante de lente intraocular. Porém, três meses após a cirurgia manifestou perda gradual da visão. No exame ocular foi possível observar que o olho esquerdo apresentava congestão circumcorneana, córnea clara, mais células que o normal e com pupila não-responsiva à luz. Além disso, apresentou crescimento de coloração branca acinzentada na cápsula posterior. A oftalmoscopia identificou vitrite moderada no olho esquerdo. Foi realizado punção na cavidade vítrea central e injeção intravítrea de moxifloxacina e voriconazol. Também realizou tratamento tópico com moxifloxacina e tobramicina fortificada oito vezes ao dia, colírio de voriconazol seis vezes ao dia e colírio de homotropina duas vezes ao dia, até a retirada da lente intraocular. Biópsias vítreas foram coletadas para semeaduras em ágar sangue de carneiro a 5%, ágar batata-dextrose e caldo tioglicolato, identificação molecular e esfregaços com Gram e KOH 10%. O resultado das culturas foi negativo para fungos assim como as análises moleculares para os microrganismos testados. No pós-operatório a mesma terapia medicamentosa foi mantida e acetato de prednisolona foi adicionada e a dexametasona via intravenosa foi administrada e substituída por prednisolona via oral, durante 15 dias. A acuidade visual melhorou, mas a inflamação da câmara superior e os depósitos na superfície superior da lente intraocular persistiram. Corticosteroides orais foram suspensos mas o uso tópico foi mantido em menor dose. Uma biópsia vítrea foi realizada novamente e semeada em ágar chocolate, Ágar Batata Dextrose (PDA) e Lowenstein-Jensen. Através do exame microscópio direto dos esfregaços visualizou-se filamentos fúngicos. Sendo assim, os corticoides foram interrompidos e foram administrados voriconazol tópico 1% a cada hora com

fluconazol, duas vezes ao dia. Observou-se crescimento de colônia preta, mucoide e com leveduras nas placas semeadas. Através da morfologia microscópica, macroscópica e identificação molecular por ampliação e sequenciamento do ITS1 e ITS2, o fungo foi identificado como *Exophiala dermatitidis*. O tratamento medicamentoso foi mantido durante 10 dias. A paciente precisou realizar explante da lente intraocular, retirar a bolsa capsular e receber injeções intravítrea de voriconazol por conta do infiltrado e exsudatos reaparecerem na visão. Por fim, a paciente conseguiu melhorar sua acuidade visual.

5.1.4.5 Artigo 17

Yu e colaboradores (2021) relataram um caso de um paciente chinês de 15 anos, que foi admitido em um Hospital na China com tontura, cefaleia por 24 dias e febre intermitente entre 38 °C e 39 °C por 21 dias. Através da ressonância magnética e exame do líquido cefalorraquidiano (LCR) foi diagnosticado com meningite tuberculosa e recebeu tratamento empírico. Porém, seus sintomas pioraram e o teste para tuberculose foi negativo. Realizou baciloscopia do líquido e coloração de hematoxilina-eosina e cultura do LCR, identificando a presença de fungo diferente de *Cryptococcus* e *Candida*. Com base nos testes fenotípicos e sequenciamento do ITS do gene 18S ribossomal DNA (rDNA) foi identificada a presença de *Exophiala dermatitidis*. O tratamento empírico para tuberculose foi interrompido e alterado por anfotericina B por quatro semanas, porém a cultura de LCR continuou positiva. O tratamento foi modificado para voriconazol 200 mg por via intravenosa. A ressonância magnética revelou novas lesões nos gânglios e foi administrado uma dose maior de voriconazol (300 mg) por 12 semanas. O paciente se restabeleceu gradativamente da febre e não apresentava mais sintomas de cefaleia e tontura, também ocorreu desaparecimento das lesões. Porém, os parâmetros do LCR se mantiveram alterados e a terapia foi continuada. O paciente apresentou efeitos adversos do medicamento após 14 meses, como hipocalemia e disfunção hepática, necessitando diminuir a dose de voriconazol, alterar para posaconazol e anfotericina B e por fim, descontinuada. O quadro nos seus últimos dois meses.

Ocorreu aumento da pressão intracraniana e o exame de ressonância magnética revelou hidrocefalia. O paciente faleceu após dois anos de terapia.

5.1.4.6 Artigo 18

Tzar e colaboradores (2022) relataram um caso, na Malásia, de um homem de 50 anos sem histórico de doença, levado ao pronto socorro com febre baixa, falta de ar, taquipneia e letargia. Há uma semana testado positivo para o antígeno da COVID-19. Através da radiografia de tórax identificou-se nebulosidade pulmonar difusa. O paciente recebeu diagnóstico de pneumonia por COVID-19 com síndrome do desconforto respiratório agudo grave. No segundo dia de internação o sangue foi coletado no frasco aeróbio BACTEC para hemocultura e, após quatro dias de incubação, positivou para levedura brotante com formação de pseudohifas, visualizada pela coloração de Gram. Foi administrada anfotericina B intravenosa de forma empírica. Também foi realizado cultura em ágar Sabouraud dextrose, que revelou colônias marrons/pretas, aveludadas com verso de pigmento preto. O exame microscópico mostrou hifas septadas demáceas com células conidiogênicas cilíndricas a ovais. O isolado foi identificado como *Exophiala dermatitidis* decorrente das semelhanças fenotípicas macroscópicas e microscópicas. O tratamento foi alterado por itraconazol 200 mg pois a anfotericina B não apresentou o efeito desejado. O paciente faleceu após 12 dias de terapia intensiva devido a pneumonia por COVID-19 e fungemia por *Exophiala*, com falência de múltiplos órgãos.

5.1.4.7 Artigo 19

Setoguchi e colaboradores (2023) relataram um caso de uma mulher japonesa de 65 anos diagnosticada com micobacteriose pulmonar não tuberculosa por *Mycobacterium intracellulare* há 11 anos atrás. No último ano a sombra infiltrativa do pulmão esquerdo piorou e apresentou tosse e expectoração. Através da radiografia de tórax foi confirmado sombras infiltrativas no pulmão médio esquerdo e espessamento pleural nos ápices pulmonares bilaterais. Foram observadas sombra infiltrativa e bronquiectasias na tomografia computadorizada de tórax. A broncoscopia mostrou o acúmulo purulento no

ramo lingual esquerdo. Foi realizado lavado brônquio para coleta de amostras e, no oitavo dia de incubação, ocorreu crescimento de colônias negras que foram identificadas como *Exophiala dermatitidis* no MALDI TOF e sequenciamento da região ITS dos domínios D1/D2. Através do teste de sensibilidade dos agentes azólicos, o voriconazol foi selecionado para o tratamento. Após o início do tratamento a tosse e expectoração diminuíram e a cultura do escarro foi negativa.

5.1.4.8 Artigo 20

Iwashi e colaboradores (2020) relataram um caso de uma mulher de 69 anos japonesa com edema macular no olho direito. A paciente realizou tratamento com duas injeções subtenônica de acetato de triancinolona (STTA). Porém, quatro meses após a segunda injeção, apresentou massa conjuntival, com dor e vermelhidão. A paciente foi então encaminhada para Hospital da Universidade de Kindai (Japão) com diagnóstico de hérnia de gordura orbitária. Na primeira consulta observou-se diminuição da acuidade visual do olho direito. Foi visualmente observado uma massa macia e delimitada no quadrante supratemporal do olho e através da RM observou-se lesão na área peribulbar supertemporal. A incisão na conjuntiva confirmou secreção de pus amarelo. Foi realizado tratamento empírico com antibióticos. Após um mês, um fungo demáceo foi isolado, mas, inicialmente, não ocorreu mudança no tratamento. Dois meses após a cirurgia da retirada da massa conjuntival, o abscesso foi novamente desbridado, pois na mesma lesão abscessos orbitários haviam se desenvolvido. Durante a cirurgia da remoção dos abscessos foi aplicada anfotericina B a 0,1%. Posteriormente, foi administrado voriconazol 400 mg/dia via oral devido a presença de fungos no exame anatomopatológico do abscesso pela coloração de Grocott. A amostra do abscesso foi cultivada em meio PDA e incubada a 25 °C apresentando colônias leveduriformes pigmentadas e úmidas. Também foi realizado lâminas com coloração de lactofenol azul algodão, revelando células conidiogênicas cilíndricas com conídios elipsoidais. A busca utilizando a sequência ITS do gene do RNA ribossomal, apresentou 100% de similaridade com *Exophiala dermatitidis*, sendo assim, o isolado foi identificado devido a filogenia e morfologia. Para escolha do antifúngico foram determinadas as concentrações inibitórias mínimas por

método de diluição em caldo. Por fim, o voriconazol tópico e sistêmico foi administrado por três meses e a paciente não apresentou recidivas desde então.

5.1.4.9 Artigo 21

Nomura e Yamawaki (2022) relataram um caso de um homem de 79 anos no Japão que apresentava uma massa dorsal subcutânea vermelha, firme e móvel, no dedo da mão direita. Apresentava histórico de hipertensão, osteoartrite e hiperuricemia. Suspeitavam de abscesso bacteriano, porém, foi confirmado a presença de fungo preto através da cultura em ágar Sabouraud dextrose à 30 °C do aspirado da massa e o exame anatomopatológico identificou hifas septadas. O patógeno foi identificado como *Exophiala xenobiotica* devido aos achados patológicos de hifas septadas demáceas, células leveduriformes e sequencias de ITS das regiões D1 e D2. Foi realizado o ressecamento da massa e o enxerto de pele foi transplantado do abdômen inferior, as articulações foram fixadas com fio de Kirschner. A cirurgia se mostrou eficaz e nenhuma recidiva foi observada no período de um ano e quatro meses, mesmo sem tratamento com antifúngicos.

5.1.4.10 Artigo 22

Kumar e colaboradores (2021) relataram um caso de um recém-nascido do sexo feminino de dois meses de idade admitida em um Hospital da Índia com broncopneumonia, septicemia e disfunção de órgãos. Foram realizadas hemoculturas do cateter central e veia periférica em frascos aeróbicos Bact/Alert PF e incubadas em um sistema Bact/ALERT 3D. Os frascos obtiveram resultados positivos para leveduras em brotamento, apresentando colônias cinzas claras que após 48 horas tornaram-se colônias pretas. Culturas foram semeadas em PDA a 37°C e as lâminas de exame direto que exibiram conidióforos longos e delgados contendo conídios ovais nas pontas das fiáides e agregados de conídios nas laterais dos conidióforos. Devido às características da macro e micromorfologia e características fisiológicas o isolado foi identificado inicialmente como *Exophiala* spp e posteriormente através do sequenciamento das regiões ITS e LSU do DNA ribossomal o isolado foi identificado como *E. dermatitidis*. O cateter foi removido por conta da infecção e a terapia com fluconazol foi iniciada. Exames clínicos não evidenciaram infecção fúngica

disseminada e após 21 dias de tratamento as hemoculturas permaneceram negativas e a lactente recebeu alta.

5.1.4.11 Artigo 23

Watanabe e colaboradores (2018) do Japão, relataram um caso de um homem de 45 anos com mielofibrose primária (MFP). Durante a preparação para o transplante alogênico o quadro piorou para leucemia mieloide aguda. Foi realizado a terapia com idarubicina e citarabina, levando a remissão parcial. Antes do paciente ser submetido ao transplante de sangue de cordão umbilical (TCCU), profilaxias foram realizadas, como terapia com o antifúngico fluconazol. O primeiro TCCU não funcionou. Seis semanas após, o paciente foi submetido ao segundo TCCU, mas antes recebeu antibióticos e micafungina. A micafungina foi administrada durante trinta e oito dias como prevenção. Posterior a sete dias de TCCU, o paciente apresentou febre alta. Hemocultura foi realizada e o paciente recebeu meropenem e anfotericina B. A cultura revelou colônias demáceas e células leveduriformes. Através do MALDI-TOF, identificou-se o patógeno como *Exophiala dermatitidis*. Removeram o cateter venoso central e o tratamento com anfotericina B foi mantido. A febre do paciente cessou e as hemoculturas se mantiveram negativas. Apesar do enxerto e o transplante apresentarem resultados positivos, o paciente apresentou queixas de dor e distensão abdominal. Ela foi diagnosticada com síndrome de obstrução sinusoidal vindo a falecer posteriormente.

5.1.4.12 Artigo 24

Sekiguchi e colaboradores (2021) relataram um caso de uma mulher de 65 anos encaminhada ao Hospital em Japão com tosse durante um mês, produção de escarro e radiografia de tórax alterada. A paciente apresentava histórico de dislipidemia, osteoporose e três semanas antes foi diagnosticada com artrite reumatoide. Não tinha histórico de pneumonia, tabagismo e outras infecções. O exame respiratório constou murmúrio vesicular claro e análise laboratorial observou aumento da proteína C reativa. Através da tomografia de tórax foi possível observar opacidades infiltradas bilateralmente predominante no pulmão inferior e a tomografia computadorizada (TC) identificou bronquiectasias e nódulos centrolobulares e lesões. A cultura de escarro foi

negativa, mas o lavado broncoalveolar com coloração de Gram revelou fungos filamentosos e nas culturas de sete dias em ágar Sabouraud cresceram colônias viscosas marrom-oliva, onde foram observados hifas e conídios. Bactérias e micobactérias não foram isoladas. A espécie *Exophiala dermatitidis* foi identificada por MALDI-TOF, sendo definida como a causa da infecção respiratória. O voriconazol foi selecionado para tratamento após realização de teste de suscetibilidade a antifúngicos. Após onze meses de tratamento as lesões desaparecerem quase totalmente, houve melhora da tosse e expectoração, sendo suspenso o medicamento. O paciente não quis realizar a broncoscopia para confirmar resultado negativo de *E. dermatitidis*. Após cinco meses, o patógeno foi novamente detectado no lavado broncoalveolar. O voriconazol foi administrado novamente, por dois anos, melhorando os sintomas e imagens de TC. O tratamento foi encerrado e o paciente permaneceu clinicamente estável desde então.

Quadro 4 – Resumo dos casos de infecções invasivas e disseminadas por *Exophiala* spp. na Ásia.

Artigo	País	Idade (sexo)	Fator de risco	Sintomas/manifestações clínicas	Identificação	Espécie fúngica	Tratamento	Evolução/desfecho	Referência
14	Índia	30 (M)	Comerciante de gado	Lesões cutâneas úlcero-nodulares / osteomielite	Exame direto, ITS	<i>Exophiala jeanselmei</i>	Anfotericina B e flucitosina; itraconazol	Curado	(Ramprasad <i>et al.</i> , 2019)
15	Japão	75 (M)	Câncer, pneumonia aspirativa	Febre, obstrução esofágica/ CLABSI	Hemocultura, culturas, MALDI - TOF, ITS	<i>Exophiala dermatitidis</i>	Voriconazol; cateter retirado	Óbito	(Itoh <i>et al.</i> , 2021)
16	Índia	59 (M)	Cirurgia de catarata, implante de lente intraocular	Diminuição da (AV), dor e vermelhidão no olho / Endoftalmite	Exame direto, culturas, ITS	<i>Exophiala dermatitidis</i>	Voriconazol e fluconazol; explante da lente e retirada da bolsa capsular	Curado	(Homa <i>et al.</i> , 2018)
17	China	15 (M)	Não foram descritos	Tontura, cefaleia e febre intermitente / Meningoencefalite	Fenótipo e ITS	<i>Exophiala dermatitidis</i>	Anfotericina B; voriconazol; Posaconazol	Óbito	(Yu <i>et al.</i> , 2021)
18	Malásia	50 (M)	Não foram descritos	Febre, dispneia, taquipneia e letargia/ Fungemia	Hemocultura, cultura, microscopia?	<i>Exophiala dermatitidis</i>	Itraconazol	Óbito	(Tzar <i>et al.</i> , 2022)
19	Japão	65 (F)	Micobacteriose pulmonar	Tosse e expectoração	Cultura, MALDI-TOF, ITS	<i>Exophiala dermatitidis</i>	Voriconazol	Curada	(Setoguchi <i>et al.</i> , 2023)
20	Japão	69 (F)	Injeções subtenônica de acetato de	Edema macular no olho; dor e vermelhidão/ Abscesso orbital	Exame anatomopatológico, culturas, ITS	<i>Exophiala dermatitidis</i>	Voriconazol	Curada	(Iwashita <i>et al.</i> , 2020)

			triancinolona (STTA)						
21	Japão	79 (M)	Corticosteróides	Abcesso no dedo	Exame anatomopatológico e culturas; ITS	<i>Exophiala xenobiotica</i>	Cirurgia	Curado	(Nomura; Yamawaki, 2022)
22	Índia	2 meses (F)	Idade	Broncopneumonia, septicemia e disfunção de órgãos/CLABSI	Hemoculturas, culturas, ITS	<i>Exophiala dermatitidis</i>	Fluconazol e cateter removido	Curada	(Kumar et al., 2021)
23	Japão	45 (M)	Mielofibrose primária	Febre/Fungemia	Hemocultura, culturas, MALDI – TOF;	<i>Exophiala dermatitidis</i>	Anfotericina B, remoção do cateter	Óbito	(Watanabe et al., 2018).
24	Japão	65 (F)	osteoporose, artrite reumatoide, corticosteróides	Tosse e produção de escarro/ Pneumonia	Culturas e MALDI-TOF	<i>Exophiala dermatitidis</i>	Voriconazol	Curada	(Sekiguchi et al., 2021).

Fonte: Desenvolvido pela autora (2023).

Legenda: (F): Feminino. (M): Masculino. MALDI TOF: técnica de ionização/dessorção a laser assistida por matriz acoplada a espectrometria de massa por tempo de voo. ITS: Espaçador transcrito interno. CLABSI: Infecção sanguínea associada ao cateter central.

5.1.5 África

Apenas um artigo foi selecionado no continente Africano. A paciente tinha 75 anos de idade, apresentava como fator de risco implante de lente. Foi diagnosticada com Endoftalmite por *Exophiala oligosperma*. Realizou o tratamento com voriconazol, porém não obteve sucesso e necessitou retirar o olho.

5.1.5.1 Artigo 25

Merwe e colaboradores (2021) relataram um caso de uma paciente do sexo feminino de 75 anos que foi admitida no ambulatório de oftalmologia em um Hospital da África do Sul com dor e fotofobia no olho esquerdo durante uma semana. Cinco meses antes do início dos sintomas realizou facoemulsificação com implante de lente intraocular no olho esquerdo. A paciente apresentava histórico de diabetes tipo II e cardiopatia isquêmica. Através do exame foi possível observar infiltrado corneano branco, com edema circunjacente e precipitados finos, mas não havia precipitados visíveis na lente ocular. Foi diagnosticada com ceratite e iniciou o tratamento com ciprofloxacina tópica a 0,3%, porém o infiltrado persistiu e foi prescrito uma combinação de antibióticos e corticosteroides, mas novamente o infiltrado permaneceu inalterado. A paciente abandonou a consulta por três semanas e voltou ao ambulatório com aumento do infiltrado e outros antibióticos foram administrados. Foi realizado um

swab e raspado da córnea para análise, porém nenhum patógeno foi observado. Seu caso piorou e foi diagnosticada com endoftalmite pós-operatória de início tardio. Precisou ser internada e nesta fase ocorreu a formação de abscesso intraestromal que foi drenado e enviado para análise juntamente com amostras vítreas e da córnea. As amostras foram negativas e a terapia intravítrea melhorou os sintomas, sendo assim, recebeu alta hospitalar. Três semanas após a alta, a paciente retornou ao ambulatório com dores e diminuição da acuidade visual do olho esquerdo, observando uma piora do quadro. Uma revisão das amostras coletadas foi realizada e observou-se o crescimento de um fungo filamentososo. O sequenciamento da região ITS2 identificou o fungo como *Exophiala oligosperma*. O tratamento foi iniciado com voriconazol 200 mg via oral duas vezes ao dia associado a anfotericina B tópica 0,15% (posteriormente foi alterada por natamicina 5%), vancomicina 5% tópica fortificada e ceftazidima 5% a cada hora. Mesmo com a terapia seu olho continuou a se deteriorar. Vitrectomia em pars plana (VPP), drenagem de abscesso e lavagem de câmara anterior foi realizada, porém, após alguns dias apresentou reação fibrinosa da câmara anterior e recidiva do hipópio. Na internação, a paciente recebeu quatro doses intravítrea de anfotericina B e doses subconjuntival de vancomicina, ceftazidima e anfotericina B. Todas as amostras colhidas do VPP cresceram *Exophiala oligosperma*. A paciente não respondeu ao tratamento e ocorreu piora do seu quadro clínico. Por fim, foi realizada a evisceração do olho esquerdo.

Quadro 5– Resumo dos casos de infecções invasivas e disseminadas por *Exophiala* spp. no continente Africano.

Artigo	País	Idade (sexo)	Fator de risco	Sintomas/manifestações clínicas	Identificação	Espécie fúngica	Tratamento	Evolução/desfecho	Referência
25	África do Sul	75 (F)	Diabetes tipo II, cardiopatia isquêmica, implante de lente	Dor e fotofobia no olho /Endoftalmite	Cultura, e ITS	<i>Exophiala oligosperma</i>	Voriconazol e Anfotericina B, vancomicina, ceftazidima	Retirada do olho	(Merwe et al., 2021).

Fonte: Desenvolvido pela autora (2023).

Legenda: (F): Feminino. (M): Masculino. ITS: Espaço transcrito interno.

6 DISCUSSÃO

Em relação aos 25 casos revisados de infecções invasivas e/ou disseminadas por *Exophiala*, 11 pacientes do sexo feminino foram afetados e 14 do sexo masculino. A similaridade entre o número de casos entre os gêneros, indica que a exposição ao agente patogênico não está exclusivamente correlacionada com as diferenças de sexo.

Ocorreu variação da faixa etária entre dois meses até 81 anos de idade. Considerando que pacientes de zero a 12 anos incompletos são crianças, 12 a 18 anos adolescentes, 19 a 60 anos adultos e acima de 60 anos idosos, verificou-se que quatro pacientes eram crianças, um paciente adolescente, oito eram adultos e doze eram idosos. Estudos informam que as infecções por *Exophiala dermatitidis* em pacientes pediátricos e adolescentes são raras (Maraki *et al.*, 2022; Pinheiro *et al.*, 2019). O sistema imunológico de bebês e crianças ainda estão em desenvolvimento, nos idosos e adultos que apresentam doenças, a defesa do organismo pode estar mais enfraquecida e com menos eficiência e, desta maneira, pode facilitar a infecção por *Exophiala*. Logo, a carga fúngica, diferentes formas de exposição e fatores de risco pré-existentes nos pacientes podem explicar para a infecção em diferentes faixas etárias (Pinheiro *et al.*, 2019).

Dos artigos selecionados, cinco foram da Europa, onze da Ásia, cinco da América do Norte, três da América do Sul e um do continente Africano. Sugerindo a prevalência deste patógeno na região do continente Asiático e necessidade de mais notificações, pesquisas e vigilância em outros continentes. No período de 2017 a 2021, uma análise de casos de fungemia por *Exophiala dermatitidis* revelou que a maioria dos casos ocorreu no continente asiático (Tzar *et al.*, 2022).

Quanto aos fatores de risco, quatro não apresentaram fatores eminentes ou não foram relatados. A incidência de feohifomicose está sendo identificada com mais frequência em pacientes transplantados e que utilizaram medicamentos imunossupressores (Oliveira *et al.*, 2016). O transplante foi um fator de risco observado nos artigos 2 (Oliveira *et al.*, 2016) ,8 (Gonzales *et al.*, 2022), 9 (Bayo *et al.*, 2023), artigo 11 (Klasinc *et al.*, 2018), artigo 13 (Tanuscova *et al.*, 2020). Bem como, o uso de imunossupressores pelos pacientes dos relatos 2 (Oliveira *et al.*, 2016), 4 (Yurtsever *et al.*, 2020) e 8 (Gonzales *et al.*,

2022), artigo 12 (Vicent *et al.*, 2023). O câncer ou histórico de câncer também foi um fator de risco descrito em alguns casos como no artigo 3 (Vila *et al.*, 2019), 8 (Gonzales *et al.*, 2022), 10 (Maraki *et al.*, 2022), 13 (Tanuskova *et al.*, 2017), 15 (Itoh *et al.*, 2021) e 23 (Watanabe *et al.*, 2018). Histórico de infecções pulmonares também revelaram ser importantes em seis artigos, no artigo 3 (VILA *et al.*, 2019), 4 (Yurtsever *et al.*, 2020), 5 (Berger *et al.*, 2017), 7 (Cohen; Stead, 2015), 8 (Gonzales *et al.*, 2022), 11 (Klasinc *et al.*, 2018), 19 (Setoguchi *et al.*, 2023). Outros fatores também foram descritos, como tabagismo, elitismo, aneurisma, glaucoma, uso de lentes curativas/ intraocular, artrite e diabetes.

A análise dos 25 casos confirma que o fungo *Exophiala* está relacionado a doenças em diferentes órgãos, como pulmão, olhos, cérebro, sangue, dentre outros. No que diz respeito aos sintomas e manifestações apresentados pelos pacientes, alguns se destacaram, como febre, dores, falta de ar, tosse, oligúria e lesões.

Para a realização do diagnóstico e identificação de *Exophiala* sp. 11 relatos utilizaram apenas o método ITS, quatro realizaram apenas a técnica de MALDI-TOF e 5 associaram as duas técnicas, para confirmação da espécie. Alguns casos utilizaram apenas culturas e/ou hemoculturas associados a microscopia para identificação. O exame histopatológico, anatomopatológico e exame direto também foram realizados para auxiliar no reconhecimento do fungo. *Exophiala* pode ser identificada em nível de gênero por características morfológicas e bioquímicas, porém sabe-se que o padrão ouro para identificação em nível de espécie é através do sequenciamento das regiões 1 e 2 do ITS. O método MALDI-TOF é utilizado para identificação de leveduras, porém é limitado pelos bancos de dados utilizados (Klasinc *et al.*, 2019).

Ocorreu predominância da espécie *Exophiala dermatitidis* como causa das infecções relatadas, sendo identificada em 18 casos. Também foi relatado a presença *Exophiala phaeomuriformis* (Vicent *et al.*, 2023), *Exophiala jeanselmei* (Itoh *et al.*, 2021), *Exophiala xenobiotica* (Nomura; Yamawaki, 2022) e *Exophiala oligosperma* (Merwe *et al.*, 2021). Dois artigos (Oliveira *et al.*, 2016) e (Gonzales *et al.*, 2022) não identificaram a espécie. No artigo 4 (Yurtsever *et al.*, 2020) não ficou claro se a identificação de *Exophiala dermatitidis* foi da amostra do paciente ou através de alguma contaminação. Além disso, também foi relatado um caso de confecção de *Exophiala dermatitidis* e COVID-19 (Tzar *et al.*, 2022). Embora

as infecções por *Exophiala* sejam raras, as espécies mais comuns incluem *E. dermatitidis*, *E. xenobiotica* e *E. oligospermia* (Zeng *et al.*, 2007). Testes em camundongos imunocomprometidos mostraram uma maior virulência de *Exophiala dermatitidis*, em comparação a outras duas espécies (Calvo *et al.*, 2010). A espécie também apresenta alta plasticidade fenotípica (Pinheiro *et al.*, 2019).

Em relação ao tratamento, a maioria dos artigos realizaram teste de susceptibilidade para avaliar o melhor antifúngico a ser utilizado. O voriconazol foi o medicamento mais selecionado para o tratamento. Também foram utilizados anfotericina B, posaconazol, itraconazol, fluconazol, de forma isolada ou associados. Alguns casos precisaram realizar cirurgias como os relatos 2 (Oliveira *et al.*, 2016), 6 (Lang *et al.*, 2018), 8 (Gonzales *et al.*, 2022) e 21 (Nomura; Yamawaki, 2022). Além disso, em alguns relatos a retirada do cateter também foi necessária. Sendo assim, foi possível verificar que o tratamento eficaz para feohifomicose por espécies de *Exophiala* pode envolver uma combinação de tratamento antifúngico e cirurgias. Além disso, sabe-se que a fungemia por *Exophiala* pode estar associado ao uso de cateter (Pinheiro *et al.*, 2019). No cateter o fungo consegue se aderir, produzir matriz extracelular e crescer como biofilme, protegendo o patógeno e facilitando a infecção (Kirchhoff *et al.*, 2016).

Em relação à evolução da doença, em 16 casos ocorreu a cura do paciente. Porém, a paciente do relato 25 necessitou realizar cirurgia para retirada do olho (Merwe *et al.*, 2025). Nesta revisão, 32% dos casos (oito pacientes) evoluíram a óbito, a maioria dos casos o patógeno já se encontrava na corrente sanguínea, porém vale ressaltar que em alguns relatos os pacientes vieram a óbito devido outras complicações. Uma revisão de casos, relatou que infecções disseminadas por *Exophiala* podem chegar a uma taxa de 40% de mortalidade (Patel *et al.*, 2012). O único caso (Maraki *et al.*, 2022) em que o fungo se encontrava no cérebro, levou a óbito. Estudos relatam que na infecção do SNC a maioria dos pacientes morrem apesar de receberem tratamento (LANTERNIER *et al.*, 2015).

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ao analisar os 25 artigos foi possível concluir que os pacientes com infecções invasivas e/ou disseminadas por *Exophiala* em sua maioria, apresentavam fatores de risco, como realização de cirurgias, transplantes e utilização de imunossupressores. O tratamento mais comum foi a monoterapia com voriconazol obtendo significativa evolução para cura, outros antifúngicos também foram frequentemente utilizados em associação ou monoterapia, como itraconazol, anfotericina B, posaconazol e fluconazol. Além disso, em alguns casos a realização de cirurgias e retirada de cateter se fez necessário para combater o fungo. Em relação ao diagnóstico, a cultura, hemocultura, sequenciamento ITS e a técnica de MALDI-TOF foi frequentemente utilizada. Porém, em muitos relatos o diagnóstico e conseqüentemente o tratamento correto foi tardio, levando a complicações significativas para a saúde do paciente. Um maior número de casos de infecções por *Exophiala* spp. foi observado no continente Asiático, contrastando com apenas um relato de caso na África. Bem como, apenas dois relatos eram do Brasil, evidenciando a subnotificação e necessidade de uma maior vigilância epidemiológica deste fungo em algumas regiões geográficas. Foi observada também uma alta taxa de mortalidade para este patógeno, visto que 32% dos pacientes foram a óbito, reafirmando a necessidade de protocolos, novas classes de medicamentos e conhecimento do patógeno. Portanto, esta revisão narrativa é importante, uma vez que amplia o conhecimento deste fungo e o seu papel na doença humana, contribuindo para a formação dos profissionais de saúde, incluindo os farmacêuticos.

REFERÊNCIAS

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Ministério da Saúde. **Microbiologia clínica para o controle de infecção relacionada à assistência à saúde.**: módulo 8: detecção e identificação de fungos de importância médica. Brasília, 2013. 50 p. Disponível em: https://www.saude.gov.br/images/imagens_migradas/upload/arquivos/2017-02/modulo-8---deteccao-e-identificacao-de-fungos-de-importancia-medica.pdf. Acesso em: 15 mar. 2023.

ARVANITIS, Marios *et al.* Molecular and nonmolecular diagnostic methods for invasive fungal infections. **Clinical microbiology reviews**, v. 27, n. 3, p. 490-526, 2014.

BAYO, SARAY MORMENEO *et al.* Fungal corneal abscess caused by *Exophiala dermatitidis*. **Revista española de quimioterapia: publicacion oficial de la Sociedad Española de Quimioterapia**, v. 36, n. 4, p. 425-426, 2023.

BERGER, Jay S; Cusumano, Lucas R.; Derose, Joseph J.; Sarwar, Uzma N. *Exophiala (Wangiella) dermatitidis* prosthetic aortic valve endocarditis and prosthetic graft infection in an immune competent patient. **Case Reports in Infectious Diseases**, v. 2017; 2017.

BROOKS, Geo F.; CARROLL, Karen C.; BUTEL, Janet S.; MORSE, Stephen A.; MIETZNER, Timothy A. **Microbiologia Médica de Jawetz, Melnick & Adelberg-26**. AMGH Editora, 2014. Disponível em: https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/5714392/mod_resource/content/2/Microbiologia_2014Jawetz%2C%20Melnick%2C%20Adelberg.%2026._ed._-_www.meulivro.mobi.pdf. Acesso em: 30 mar. 2023.

CALVO, Enrique *et al.* Comparative virulence of three species of *Exophiala* in mice. **Sabouraudia**, v. 48, n. 6, p. 853-857, 2010.

CHOWDHARY, Anuradha; PERFECT, John; DE HOOG, G. Sybren. Black molds and melanized yeasts pathogenic to humans. **Cold Spring Harbor perspectives in medicine**, v. 5, n. 8, p. a019570, 2015.

COHEN, Yehuda Z. *et al.* *Exophiala* pneumonia presenting with a cough productive of black sputum. **Case Reports in Infectious Diseases**, v. 2015, 2015.

DOS SANTOS, Elisandro Ricardo Drechsler. Material Complementar ao livro Sistemática Vegetal I: Fungos. **Universidade Federal de Santa Catarina. Florianópolis**, 2015.

GARCIA-RUBIO, R.; OLIVEIRA, H.C.; RIVERA, J.; TREVIJANO-CONTADOR, N. The fungal cell wall: *Candida*, *Cryptococcus*, and *Aspergillus* species. **Frontiers in Microbiology**, Volume 10, 2020.

GONZALES, Adrienne M. *et al.* *Exophiala pneumonia* requiring pneumonectomy in a post-renal transplant patient. **ID Cases**, v. 28, p. e01481, 2022.

GULMEZ, Dolunay *et al.* In vitro activities of antifungal drugs against environmental *Exophiala* isolates and review of the literature. **Mycoses**, v. 61, n. 8, p. 561-569, 2018.

HOFFMANN, Camila de Camargo *et al.* Infecções causadas por fungos demácios e suas correlações anátomo-clínicas. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 86, p. 138-141, 2011.

HOMA, Mónica *et al.* *Exophiala dermatitidis* endophthalmitis: case report and literature review. **Mycopathologia**, v. 183, p. 603-609, 2018.

ITOH, Naoya *et al.* Challenges in the diagnosis and management of central line-associated blood stream infection due to *Exophiala dermatitidis* in an adult cancer patient. **Journal of Infection and Chemotherapy**, v. 27, n. 9, p. 1360-1364, 2021.

IWAHASHI, Chiharu *et al.* Orbital abscess caused by *Exophiala dermatitidis* following posterior subtenon injection of triamcinolone acetonide: a case report and a review of literature related to *Exophiala* eye infections. **BMC Infectious Diseases**, v. 20, n. 1, p. 1-7, 2020.

KIRCHHOFF, Lisa *et al.* *Exophiala dermatitidis*: Key issues of an opportunistic fungal pathogen. **Virulence**, v. 10, n. 1, p. 984-998, 2019.

KLASINC, Romana *et al.* Invasive fungal infection caused by *Exophiala dermatitidis* in a patient after lung transplantation: case report and literature review. **Mycopathologia**, v. 184, p. 107-113, 2019

KÖHLER, Julia R. *et al.* Fungi that infect humans. **Microbiology spectrum**, v. 5, n. 3, p. 5.3. 08, 2017.

KUMAR, Anil *et al.* *Exophiala dermatitidis* as a cause of central line associated bloodstream infection in an infant: case report and literature review. **Revista Iberoamericana de Micología**, v. 38, n. 1, p. 12-15, 2021.

LACAZ, C. da S. *et al.* **Tratado de micologia médica Lacaz**. Savier, São Paulo, 9 ed., 1104 p., 2002.

LANG, Raynell *et al.* Disseminated *Exophiala dermatitidis* causing septic arthritis and osteomyelitis. **BMC Infectious Diseases**, v. 18, n. 1, p. 1-5, 2018.

LANTERNIER, Fanny *et al.* Inherited CARD9 deficiency in 2 unrelated patients with invasive *Exophiala* infection. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 211, n. 8, p. 1241-1250, 2015.

LEVINSON, Warren. **Microbiologia médica e imunologia**. Porto Alegre, AMGH, p. 676, ed.10, 2011.

MAIA, Leonor C.; JUNIOR, Anibal A. de Carvalho. Introdução: os fungos do Brasil. *In*: FORZZA, RC., org., *et al.* INSTITUTO DE PESQUISAS JARDIM BOTÂNICO DO RIO DE JANEIRO. Catálogo de plantas e fungos do Brasil [online]. Rio de Janeiro: Andrea Jakobsson Estúdio: Instituto de Pesquisa Jardim Botânico do Rio de Janeiro, 2010. p. 43-48. Vol. 1. Disponível em: <https://static.scielo.org/scielobooks/z3529/pdf/forzza-9788560035083.pdf>. Acesso em: 25 mar. 2023. [LINK vol1.pdf \(jbrj.gov.br\)](#)

MARAKI, Sofia et al. *Exophiala dermatitidis* Central Line-Associated Bloodstream Infection in a Child with Ewing's Sarcoma: Case Report and Literature Review on Paediatric Infections. **Mycopathologia**, v. 187, n. 5-6, p. 595-602, 2022.

MORAES, Aurea Maria Lage de; PAES, Rodrigo de Almeida; HOLANDA, Verônica Leite de. Micologia. *In*: MOLINARO, Etelcia Moraes; CAPUTO, Luzia Fátima Gonçalves; AMENDOEIRA, Maria Regina Reis (org.). **Conceitos e métodos para formação de profissionais em laboratórios de saúde**: volume 4. Rio de Janeiro: Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio/Fundação Oswaldo Cruz, 2010. 290 p. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/8661>. Acesso em: 2 abr. 2023.

NG, Chau Yee *et al.* Cutaneous *Exophiala oligosperma* Infection in a Patient with Bullous Pemphigoid with a Review of the Literature. **Mycopathologia**, v. 182, p. 539-547, 2016.

NOMURA, Takeshi; YAMAWAKI, Yoshio. Finger Abscess Caused by a Black Fungus, *Exophiala xenobiotica*. **Plastic and Reconstructive Surgery Global Open**, v. 10, n. 10, 2022.

OLIVEIRA, Jeferson Carvalhaes de. **Tópicos em micologia médica**. 4. ed. Rio de Janeiro: Jeferson Carvalhaes de, 2014. 230 p. Disponível em: https://so.controllab.com/pdf/topicos_micologia_4ed.pdf. Acesso em: 15 mar. 2023.

OLIVEIRA, Walmar Roncalli Pereira de et al. Phaeohyphomycosis in renal transplantation: report of two cases. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 91, p. 89-92, 2016.

PATEL, Atul K. et al. *Exophiala dermatitidis* endocarditis on native aortic valve in a postrenal transplant patient and review of literature on *E. dermatitidis* infections. **Mycoses**, v. 56, n. 3, p. 365-372, 2013.

PINHEIRO, Rosângela L. et al. Peritonitis by *Exophiala dermatitidis* in a pediatric patient. **Medical mycology case reports**, v. 24, p. 18-22, 2019.

RAMPRASAD, Aishwarya et al. Disseminated phaeohyphomycosis by *Exophiala jeanselmei*. **QJM: An International Journal of Medicine**, v. 113, n. 4, p. 275-277, 2020.

REVANKAR, Sanjay G.; SUTTON, Deanna A. Melanized fungi in human disease. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 23, n. 4, p. 884-928, 2010.

SEKIGUCHI, Ryo et al. *Exophiala dermatitidis* pneumonia with bronchiectasis required prolonged voriconazole treatment. **Respirology Case Reports**, v. 9, n. 6, p. e00783, 2021.

SETOGUCHI, Daichi et al. Pulmonary phaeohyphomycosis due to *Exophiala dermatitidis* in a patient with pulmonary non-tuberculous mycobacterial infection. **Journal of Infection and Chemotherapy**, v. 29, n. 6, p. 615-619, 2023.

SIDRIM, José Júlio Costa; ROCHA, Marcos Fábio Gadelha. **Micologia médica à luz de autores contemporâneos**. Rio de Janeiro - RJ Guanabara Koogan, 2004.

TANUSKOVA, Dominika et al. A case of *Exophiala dermatitidis* infection in a child after allogeneic stem cell transplantation: case report and literature review of paediatric cases. **JMM case reports**, v. 4, n. 6, 2017.

THITLA, Tanapol; KUMLA, Jaturong; KHUNA, Surapong; LUMYONG, Saisamorn; SUWANNARACH, Nakarin. Species diversity, distribution, and phylogeny of *Exophiala* with the addition of four new species from Thailand. **Journal of Fungi**, v. 8, n. 8, p. 766, 2022.

TZAR, Mohd Nizam et al. *Exophiala dermatitidis*, 'the real black fungus' fungemia in a patient with COVID-19. **IDCases**, v. 27, p. e01428, 2022.

USUDA, Daisuke et al. *Exophiala dermatitidis*. **World Journal of Clinical Cases**, v. 9, n. 27, p. 7963, 2021.

VAN DER MERWE, Laurie W. et al. Delayed-onset post-operative keratitis and endophthalmitis caused by *Exophiala oligosperma*. **Journal of Ophthalmic Inflammation and Infection**, v. 11, n. 1, p. 1-5, 2021.

VICENTE, André; PEDROSA DOMELLÖF, Fátima; BYSTRÖM, Berit. *Exophiala phaeomuriformis* keratitis in a subarctic climate region: a case report. **Acta Ophthalmologica**, v. 96, n. 4, p. 425-428, 2018.

VILA, Andrea et al. Central line associated blood stream infection (CLABSI) due to *Exophiala dermatitidis* in an adult patient: case report and review. **Medical mycology case reports**, v. 24, p. 33-36, 2019.

WATANABE, Naoki et al. Breakthrough *Exophiala dermatitidis* infection during prophylactic administration of micafungin during second umbilical cord blood

transplantation after graft failure. **Transplant Infectious Disease**, v. 20, n. 2, p. e12833, 2018.

WOO, Patrick CY *et al.* Clinical spectrum of *Exophiala* infections and a novel *Exophiala* species, *Exophiala hongkongensis*. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 51, n. 1, p. 260-267, 2013.

WU, Chongyang *et al.* Cutaneous Phaeohyphomycosis of the Right Hand Caused by *Exophiala jeanselmei*: A Case Report and Literature Review. **Mycopathologia**, v. 187, n. 2-3, p. 259-269, 2022.

YU, Hai-Ying *et al.* A fatal case of *Exophiala dermatitidis* meningoencephalitis in an immunocompetent host: A case report and literature review. **Journal of Infection and Chemotherapy**, v. 27, n. 10, p. 1520-1524, 2021.

YURTSEVER, N. *et al.* *Exophiala dermatitidis* isolated from blood in patient with steroid use. **American Journal of Clinical Pathology**, v. 154, p. S154-S155, 2020.

ZENG, J. S. *et al.* Spectrum of clinically relevant *Exophiala* species in the United States. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 45, n. 11, p. 3713-3720, 2007.