

**Universidade Federal do Rio Grande do Sul**

**Faculdade de Medicina**

**Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas**

**Infecção disseminada por *Rhodotorula* em um modelo  
experimental em ratos**

**FERNANDA WIRTH**

**Orientador:** Prof. Dr. Luciano Zubarán Goldani

**Dissertação de Mestrado**

**2011**

**Universidade Federal do Rio Grande do Sul**

**Faculdade de Medicina**

**Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas**

**Infecção disseminada por *Rhodotorula* em um modelo  
experimental em ratos**

**FERNANDA WIRTH**

**Orientador: Prof. Dr. Luciano Zubaran Goldani**

A apresentação desta dissertação é requisito do Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para a obtenção do título de Mestre.

**Dissertação de Mestrado**

**2011**

## FICHA CATALOGRÁFICA

### CIP - Catalogação na Publicação

Wirth, Fernanda

Infecção disseminada por Rhodotorula em um modelo experimental em ratos / Fernanda Wirth. -- 2011.  
140 f.

Orientador: Luciano Zubaran Goldani.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto Alegre, BR-RS, 2011.

1. Rhodotorula. 2. Modelo experimental. 3. Imunossupressão. 4. Epidemiologia. 5. Rodotorulose.  
I. Goldani, Luciano Zubaran, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

**“Nenhum cientista pensa com fórmulas.”**

Albert Einstein

## **AGRADECIMENTOS**

Em primeiro lugar, agradeço a Deus por tudo.

Também gostaria de agradecer à minha família, pelo amor, pelo apoio e carinho de sempre e por mostrarem-me os verdadeiros valores da vida.

Ao Prof. Dr. Luciano Zubaran Goldani, orientador que possibilitou a realização desse trabalho e me auxiliou e apoiou desde o princípio, mesmo antes da minha entrada no PPGCM. Obrigada pela confiança depositada em mim e no projeto.

Aos meus amigos: Igor Dullius de Almeida, Jaqueline Schuch, Francisléa Sehn, Mônica Chassot, Patrícia Milhoransa, Cristiane Keller e Vanessa Rodrigo pelo carinho e apoio nos momentos de maior dificuldade.

À Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Luise Meurer, que dispôs gentilmente do seu tempo para ajudar com as análises histopatológicas deste projeto.

Ao Dr. Valério Aquino, por ter cedido seu tempo para ajudar-nos, tirando dúvidas e dando sugestões.

A todos os funcionários e meus amigos da Unidade de Experimentação Animal (UEA): Fabíola Schons Meyer, Marta Della Giustina, Eduardo e Juliana. Obrigada pelo apoio e pela prontidão em me ajudar sempre.

A todos os professores do Programa de Pós-graduação em Medicina: Ciências Médicas por fazerem parte desta jornada tão importante em minha vida.

À equipe da Secretaria do Programa de Pós-graduação em Medicina: Ciências Médicas pelas atividades de apoio e orientação à realização das disciplinas.

Aos amigos queridos do Laboratório Unilab que entenderam e apoiaram a minha decisão de afastamento para dedicar-me mais ao mestrado.

Às demais pessoas que contribuíram e incentivaram de alguma forma a realização deste trabalho; a todos o meu mais sincero obrigada.

## SUMÁRIO

<b>LISTA DE ABREVIATURAS.....</b>	<b>8</b>
<b>RESUMO.....</b>	<b>9</b>
<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>122</b>
<b>2. REVISÃO DA LITERATURA .....</b>	<b>144</b>
2.1 ORGANISMO.....	14
2.2 RHODOTORULA E O MEIO AMBIENTE .....	22
2.3 RHODOTORULA EM ANIMAIS .....	25
2.4 RHODOTORULA EM HUMANOS .....	31
2.5 PATOGÊNESE .....	48
2.6 DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO .....	50
TABELA 1.....	55
TABELA 2.....	59
TABELA 3.....	62
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>68</b>
<b>3. JUSTIFICATIVA.....</b>	<b>100</b>
<b>4. OBJETIVOS.....</b>	<b>100</b>
<b>5. ARTIGO I .....</b>	<b>101</b>
<b>6. ARTIGO II .....</b>	<b>129</b>

## LISTA DE ABREVIATURAS

<i>LD50</i>	Dose Letal Mediana
<i>CIM</i>	Concentração Mínima Inibitória
<i>rRNA</i>	Ácido Ribonucleico Ribossomal
<i>HIV</i>	Vírus da Imunodeficiência Humana
<i>UTI</i>	Unidade de Terapia Intensiva
<i>PAS</i>	Ácido periódico-Schiff
<i>GMS</i>	Método de Gomori-Grocott com metenamina argênica
<i>UFC</i>	Unidades Formadoras de Colônia
<i>CVC</i>	Cateter Venoso Central
<i>CAPD</i>	Diálise Peritoneal Ambulatorial Contínua
<i>SIDA</i>	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
<i>RN</i>	Recém-nascido
<i>HCV</i>	Vírus da Hepatite C
<i>SNC</i>	Sistema Nervoso Central
<i>NCCLS</i>	National Committee for Clinical Laboratory Standards
<i>EUCAST</i>	European Committee for Antimicrobial Testing
<i>FIG 1</i>	Figura 1



## RESUMO

Os genus *Rhodotorula* foi descrito por F.C. Harrison, em 1927. *Rhodotorula* spp. são leveduras cor-de-rosa, que pertencem ao reino Fungi, filo Basidiomycota, classe Urediniomycetes, ordem Sporidiales, família *Cryptococcaceae* e subfamília *Rhodotorulalodeae*.

Até o passado recente, *Rhodotorula* era considerado saprófita não virulento como também um frequente contaminante. No entanto, membros de genus *Rhodotorula* emergiram como patógenos em humanos devido à imunossupressão e à tecnologia de implantação de corpos estranhos no organismo humano.

*Rhodotorula* foi recentemente reconhecida como patógeno humano, afetando especialmente pacientes imunocomprometidos. Anteriormente consideradas como não patogênicas, as espécies de *Rhodotorula* têm emergido como patógenos oportunistas com a habilidade de colonizar e infectar pacientes suscetíveis. A maioria dos casos de infecção por *Rhodotorula* reportados na literatura são fungemias associadas a cateteres, endocardites, meningites, peritonites e endoftalmites. Esta levedura preenche os critérios de um patógeno emergente. No projeto de vigilância ARTEMIS, as leveduras do gênero *Rhodotorula* foram o patógeno não-*Candida* mais comumente isolados de espécimes clínicos (4,2% de 8821 isolados).

O conhecimento da patogênese das infecções sistêmicas por *Rhodotorula* é baseado em estudos de relato de casos ou de pequenas séries, considerando-se raridade da infecção em comparação com aspergilose e candidíase. Além disso, pouco se sabe a respeito da eficácia clínica dos antifúngicos, apesar da publicação de alguns estudos com dados de susceptibilidade aos antifúngicos *in vitro*. O desenvolvimento de um modelo experimental em animais da infecção por *Rhodotorula* seria uma importante ferramenta para entendermos os aspectos fisiopatológicos dessa doença.

O desenvolvimento de modelos experimentais em animais tem demonstrado ser uma ferramenta útil e apropriada para o estudo da patogênese e análise da eficácia de drogas antifúngicas em diferentes infecções fúngicas como a candidíase, paracoccidiodomicose, coccidiodomicose e blastomicose.

O presente estudo teve como objetivo o desenvolvimento de um modelo experimental de infecção disseminada em ratos Wistar, bem como a quantificação do grau de infecção e inóculos necessários para causar rodotorulose disseminada.

Os resultados mostraram que quando imunossuprimimos os ratos com corticoide, não obtivemos nenhum grau de infecção em qualquer órgão. O único agente imunossupressor com o qual obtivemos algum resultado foi a ciclofosfamida. Porém este agente possui diversos efeitos adversos e os ratos, quando imunossuprimidos por um longo período, desenvolvem infecções oportunistas, principalmente pneumonia bacteriana. O órgão mais afetado foi o fígado, seguido do baço, porém não atingimos a dose letal mediana (LD 50).

Sugerimos mais estudos para que se possa determinar o inóculo fúngico ideal e também a dose de imunossupressor, bem como o tempo mais adequado entre o início da terapia imunossupressora e o inóculo fúngico.

## 1. INTRODUÇÃO

*Rhodotorula* é o genus de leveduras cor-de-rosa classificadas na família das *Cryptococcaeae*, subfamília das *Rhodotorulalodeae* <sup>1</sup>. As espécies de *Rhodotorula* estão frequentemente presentes em ar ambiente, são também colonizantes da pele, escarro, urina e fezes <sup>2</sup>. Até o passado recente, *Rhodotorula* era considerado saprófita não virulento como também um frequente contaminante. No entanto, membros de genus *Rhodotorula* emergiram como patógenos em humanos devido à imunossupressão e à tecnologia de implantação de corpos estranhos no organismo humano <sup>3-5</sup>.

*Rhodotorula* tem sido implicada como uma infrequente causa de infecções como septicemias, endocardites, meningites, ventriculites e peritonites. O genus *Rhodotorula* contém oito espécies, das quais *R. mucilaginosa* é a mais frequente causa de infecções <sup>1</sup>. Em um estudo realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, de um total 76.454 frascos de hemocultura coletados em cinco anos, 10 frascos provenientes de sete pacientes apresentaram o crescimento de *R. mucilaginosa* <sup>5</sup>.

A maioria das fungemias por *Rhodotorula* está principalmente associada ao uso de cateteres intravenosos centrais, doenças linfoproliferativas e neoplasias sólidas associadas ao uso de corticóides e quimioterapia <sup>6 - 27</sup>. O cateter é considerado a porta de entrada na maioria das fungemias por *Rhodotorula*. No entanto, a translocação desse fungo do trato gastrointestinal para a corrente

sanguínea parece ser outra porta de entrada nos pacientes sem cateter central

5.

Estudos de susceptibilidade *in vitro* indicam que as espécies de *Rhodotorula* apresentam baixa concentração inibitória mínima para anfotericina B (0,8 – 1,2 µg/ml) e alta concentração mínima para o fluconazol (6,4 - >100 µg/ml) <sup>10, 11</sup>. Recentemente, Diekema e colaboradores testaram 64 isolados de *Rhodotorula* e encontraram resistência *in vitro* ao fluconazole e caspofungina e sensibilidade a anfotericina e 5-flucitosina <sup>27</sup>. Considerando os novos antifúngicos triazólicos, o ravuconazole foi o que apresentou melhor atividade contra a *Rhodotorula* (CIM<sub>50</sub>, 0,25 µg/ml). Apesar dos dados dos testes *in vitro* de susceptibilidade aos antifúngicos, o tratamento das infecções fúngicas disseminada por *Rhodotorula* é controverso.

O desenvolvimento de modelos experimentais em animais tem demonstrado ser uma ferramenta útil e apropriada para o estudo da patogênese e análise da eficácia de drogas antifúngicas em diferentes infecções fúngicas como a candidíase, paracoccidiodomicose, coccidiodomicose e blastomicose.

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 Organismo

O gênero *Rhodotorula* é polifilético e consiste em 47 espécies diferentes, constituindo um táxon bastante heterogêneo. A maioria das espécies de *Rhodotorula* pertence ao subfilo Pucciniomycotina, também à classe dos Microbotryomycetes (29 espécies) ou à classe Cystobasidiomycetes (15 espécies). As três espécies restantes são classificadas no subfilo Ustilaginomycotina e não produzem pigmentos carotenoides<sup>28</sup>.

Os genus *Rhodotorula* foi descrito por F.C. Harrison, em 1927. *Rhodotorula* spp. são leveduras cor-de-rosa, que pertencem ao reino Fungi, filo Basidiomycota, classe Urediniomicetos, ordem Sporidiales, família *Cryptococcaceae* e subfamília *Rhodotorulalodeae*<sup>1, 29, 30</sup>.

As células são esféricas, ovoides ou alongadas; podem desenvolver pseudo-hifa ou hifa verdadeira e não são formados balistoconídios. Algumas cepas produzem pigmentos vermelhos ou amarelos em culturas em ágar malte. A maioria, mas não todas as espécies são capazes de assimilar inositol. Quando o inositol é assimilado, então o D-glucuronato não é assimilado. Substâncias como o amido não são sintetizadas por qualquer uma das espécies de *Rhodotorula* e sua capacidade fermentativa é limitada. As

leveduras do gênero *Rhodotorula* são produtoras de urease e reativas ao azul de diazônio B. Algumas espécies podem representar estágios anamórficos de *Rhodospiridium*, *Leucosporidium* e outros gêneros com septos de poros simples <sup>28</sup> e possuem uma rara capacidade bioquímica e produzem enzimas com aplicações potenciais. Enquanto outros microrganismos produzem lipídios como um dos componentes de suas células, estas leveduras acumulam mais de 60% de sua massa celular em forma de gordura (principalmente triacilgliceróis) e por isso são denominadas leveduras oleaginosas <sup>31</sup>. Um requisito fisiológico fundamental para a superprodução de lipídeos nestas leveduras é o excesso de carbono, e deficiência de um nutriente, geralmente o nitrogênio, no meio de crescimento. Na ausência de nitrogênio no meio de crescimento, o organismo tende a entrar na fase estacionária de crescimento e a síntese de componentes celulares nitrogenados desacelera e o excesso de carbono disponível é canalizado para os lipídeos <sup>32, 33</sup>. Estas leveduras também são uma boa fonte da enzima fenilalanina amônia-liase, que é utilizada no tratamento da fenilcetonúria <sup>34, 35</sup>. Esta enzima pode ter sido induzida na fase exponencial, na presença do indutor de fenilalanina, que habilitou o organismo a utilizar fenilalanina como a única fonte de carbono e nitrogênio <sup>36</sup>.

As espécies consideradas patógenos emergentes são: *R. mucilaginosa*, que frequentemente está associada a infecções em humanos <sup>23, 37</sup>, e menos frequentemente, *R. glutinis* e *R. minuta* <sup>5</sup>. Tais espécies têm sido implicadas em um amplo espectro de fungemia e outras doenças em pacientes

imunocomprometidos, no entanto, alguns casos de rodotorulose em pacientes imunocompetentes já foram descritos <sup>38, 39</sup>.

*R. mucilaginosa* (Jørgensen) F.C Harrison (1928), que anteriormente era denominada como *R. rubra* <sup>40</sup>, tem distribuição mundial, em ambientes terrestres, aquáticos e marinhos, a partir de uma ampla variedade de substratos. Esta espécie possui uma longa lista de sinônimos devido à variabilidade entre as cepas na utilização de carboidratos. Algumas destas variações podem representar espécies diferentes, uma possibilidade que os estudos de sequenciamento de nucleotídeos devem responder nos próximos anos, possivelmente eliminando alguns dos problemas taxonômicos do gênero *Rhodotorula* <sup>28</sup>. Fell et al. (1992) analisaram uma região do rRNA de cepas de *Sporobolomyces alborubescens*, *R. grinbergii*, *R. rubra*, *R. pilimanae*, *R. matritensis* e *R. mucilaginosa* demonstrou alinhamentos de sequências idênticos, o que indica espécies sinônimas entre estes táxons <sup>41</sup>.

*R. glutinis* (Fresenius) F.C Harrison (1928) é isolada a partir de uma ampla variedade de substratos e é provavelmente a espécie mais prevalente do gênero *Rhodotorula*. Esta espécie tem distribuição mundial e seu primeiro relato como patógeno foi causando infecção cutânea em galinhas <sup>29</sup> e pode ser identificada bioquimicamente pela assimilação de nitrato, que é positivo apenas para *R. glutinis* <sup>42, 43</sup>. *R. glutinis* possui duas variedades: *R. glutinis* (Fresenius) F.C Harrison (1928) var. *glutinis* (1958) e *R. glutinis* var. *dairenensis* Hasegawa & Banno (1958), que são muito similares entre si, diferindo apenas na assimilação do nitrato, que para a var. *dairenensis* assimila o nitrato mais fracamente do que a var. *glutinis*, o 2-ceto-D-gluconato não é



assimilado pela var. *dairenensis* e esta última espécie necessita de tiamina para o seu crescimento<sup>28</sup>. *R. glutinis* é a espécie do gênero que pertence à ordem Sporidiobolales (Classe Microbotryomycetes), bem como a levedura *R. mucilaginoso*. A circunscrição clássica de *R. glutinis* foi baseada principalmente em algumas propriedades fisiológicas e culturais. No entanto, vários estudos relataram heterogeneidade genética e fisiológica de *R. glutinis*<sup>45 - 49</sup>. Mais recentemente, Sampaio et al. (2001) e Galdanho e Sampaio (2002) reavaliaram a circunscrição desta espécie utilizando um grande número de isolados que foram previamente identificados como *R. glutinis* por critérios fenotípicos e descobriram que a maioria destes isolados não pertenciam a esta espécie. As mais comuns foram cepas anamorfas de *Rhodospordium babjevae*, mas outras espécies de *Rhodotorula* (*R. dairenensis*, *R. graminis*, e *Rhodotorula* spp.) também foram identificadas erroneamente como *R. glutinis*. Este estudo demonstrou que de um total de 45 isolados, apenas quatro foram inequivocadamente identificados como *R. glutinis*. Portanto, há possibilidade de que a maioria dos estudos que relatam o isolamento de *R. glutinis* a partir de fontes humanas, podem ter sido confundidas com outras espécies de leveduras. Além disso, torna-se claro que a identificação precisa de *R. glutinis* e espécies relacionadas é apenas possível utilizando-se técnicas moleculares<sup>50, 51</sup>.

*R. minuta* (Saito) F.C Harrison (1928) é uma espécie que também tem distribuição mundial e ocorrência em uma ampla variedade de substratos. No entanto, a variabilidade fisiológica, como a expressada em modelos padrões, sugerem que as cepas identificadas como *R. minuta* podem representar uma

diversidade de espécies, porém esta observação deve ser confirmada pela análise da sequência de nucleotídeos <sup>28</sup>. Na literatura, os relatos de doenças causadas por esta espécie de *Rhodotorula* incluem sepse da articulação do quadril <sup>52</sup>, endoftalmite <sup>53</sup> e sepse relacionada a cateter em paciente HIV positivo <sup>9</sup>. *R. minuta* representa um terço das espécies de *Rhodotorula* clinicamente importantes, que ao contrário da *R. glutinis* e *R. mucilaginosa*, *R. minuta* é atribuída à ordem Cystobasidiales (Classe Cystobasidiomycetes) <sup>28</sup>.

Podemos detectar visualmente as colônias após 24 a 48 horas de incubação. Elas geralmente exibem aspecto liso e/ou mucoso e pigmento carotenoide típico, variando de cor amarelada a avermelhada, raramente forma micélio e cresce rapidamente em quase todos os tipos de meios de cultura. A temperatura máxima de crescimento varia de 25°C a 37°C <sup>28, 29, 54</sup> (Fig. 1). As leveduras do gênero *Rhodotorula* também não são capazes de fermentar carboidratos e são produtores da enzima urease. *Rhodotorula* spp. é bastante similar ao *Cryptococcus* em termos de crescimento, tamanho e forma da célula, presença de cápsula e habilidade de assimilar uréia. A diferença entre estes gêneros está na incapacidade das leveduras do gênero *Rhodotorula* de assimilar o inositol e fermentar açúcares <sup>29</sup>.

Microscopicamente, as células leveduriformes são esferoidais, ovais ou alongadas, com brotamento multilateral ou polar; ausência ou formação de pseudo-hifa ou hifa e ausência de balistoconídio. A ausência de balistoconídio é o fator que a diferencia de outras leveduras do gênero *Sporobolomyces* que apresentam pigmentação avermelhada. Algumas espécies podem apresentar-se encapsuladas <sup>28</sup>.

Em 2004, *Rhodotorula* foi a levedura mais isolada em diferentes áreas de um hospital venezuelano, especialmente na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) <sup>55</sup>. Há também relatos na literatura de pseudo-surto envolvendo a contaminação de equipamento broncoscópico <sup>56 - 58</sup>. Outros relatos incluem contaminação de soluções, quimioterápicos e possível fonte comum de casos de peritonite em pacientes sob diálise peritoneal <sup>7, 20, 59</sup>. O fungo em questão também foi isolado de recipiente de água em ambiente hospitalar e na comunidade <sup>60</sup>.

Em 2006, Nagahama e colaboradores descreveram uma nova espécie, *Rhodotorula pacifica* sp. nov., isolada de sedimentos encontrados a 991 metros de profundidade ao noroeste do Oceano Pacífico. Nas cepas NY-96 e NY-246, não foi observada a formação de blastoconídios e nem reprodução sexuada <sup>61</sup>. Outras espécies têm sido descritas, como por exemplo, em 2009, Goulev e Scorzetti descreveram três novas espécies: *Rhodotorula rosulata* sp. nov, *Rhodotorula silvestres* sp. nov e *Rhodotorula straminea* sp.nov. <sup>62</sup>. No ano seguinte, (2010), Libkind e colaboradores isolaram uma espécie denominada como *Rhodotorula meli* sp. nov , provinda do degelo glacial da Patagônia (Argentina). Neste estudo, foram encontradas oito cepas produtoras de colônias cor-de-rosa foram isoladas. Todas as cepas isoladas não assimilavam inositol e nitrato, mas tinham a capacidade de assimilar D-glucoronato <sup>63</sup>. Mais recentemente, outra espécie foi descrita por Huang e colaboradores (2011), é a *Rhodotorula taiwanensis* sp. nov., identificada em Taiwan através de estudos morfológicos, fisiológicos e filogenéticos. Esta espécie foi isolada da planta *Artemisia argyi*, pertencente ao clado *R. glutinis*. Quando submetida ao método

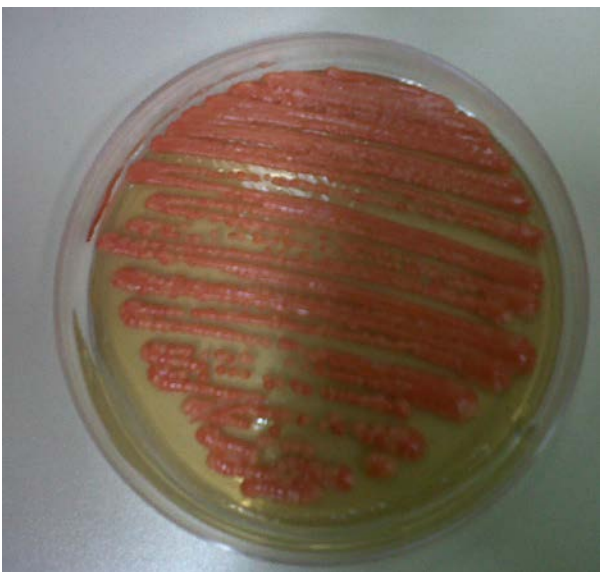
de Dalmau, apresentou resultado negativo para hifas ramificadas e pseudo-hifas <sup>64</sup>.

Em humanos, *Rhodotorula* pode ser isolada de unhas, pele, pulmões, fezes, urina e das mãos de profissionais da saúde, como mostra o estudo feito no Chile entre julho de 1999 a julho de 2000, onde foram analisados 163 estudantes de medicina como grupo teste e 90 estudantes de Engenharia como grupo controle. A coleta de material foi feita da palma das mãos destes estudantes e como resultado, obteve-se a *R. mucilaginosa* como fungo mais prevalente em ambos os grupos, seguida da *Candida parapsilosis*. Nesse mesmo estudo, os alunos de Medicina foram divididos em três subgrupos: alunos do ciclo básico, alunos do ciclo pré-clínico e alunos do ciclo clínico. O último grupo foi o que obteve uma percentagem maior de prevalência de *Rhodotorula* isolada da palma das mãos (40%) enquanto que 50% dos alunos da Engenharia (grupo controle) eram portadores deste fungo na palma de suas mãos <sup>65</sup>. Na cidade de Pelotas, Rio Grande do Sul (Brasil), também foi realizado um estudo onde *Rhodotorula* sp. foi isolada de mãos de profissionais da saúde. Este estudo avaliou cinco UTIs (Unidade de Tratamento Intensivo) de três diferentes hospitais de Pelotas. No hospital número 1, com apenas uma UTI, foram avaliados vinte e cinco trabalhadores e destes, apenas um apresentou *Rhodotorula* sp. No hospital número 2, com duas UTIs (uma UTI geral e uma UTI pediátrica), foram avaliados vinte e oito trabalhadores, sendo que destes, sete apresentaram a levedura em questão nas mãos e no hospital número 3, também com duas UTIs (UTI geral e UTI pediátrica), dois

trabalhadores da UTI geral e dois trabalhadores da UTI pediátrica apresentaram *Rhodotorula* sp. nas mãos<sup>66</sup>.

A identificação correta do gênero e espécie de um fungo é requisito importante para o conhecimento epidemiológico das diferentes infecções fúngicas e auxilia na escolha da terapêutica, uma vez que alguns fungos apresentam resistência intrínseca a diferentes antifúngicos<sup>42, 43</sup>. As espécies de *Rhodotorula* são suscetíveis à anfotericina e flucitosina *in vitro*, mas não ao fluconazol ou caspofungina; a sensibilidade aos triazólicos como voriconazol é variável<sup>25, 27</sup>. As espécies de *Rhodotorula*, incluindo *R. mucilaginosa* e *R. glutinis*, são muitas vezes resistentes ao fluconazol e voriconazol, portanto a anfotericina é o agente antifúngico de escolha para o tratamento de infecções causadas por *Rhodotorula*<sup>67</sup>.

**Fig. 1** – Macroscopia das colônias de *R. mucilaginosa*



## 2.2 Rhodotorula e o meio ambiente

*R. mucilaginosa* é uma das espécies de basidiomicetos mais ubíquas (e talvez a mais). Vários autores descrevem o isolamento de deste fungo em diferentes ecossistemas, incluindo locais com condições pouco favoráveis, como as profundezas do Mar Báltico <sup>68</sup>, Lago da Patagônia de alta altitude <sup>69</sup>, solo e vegetação da Antártica <sup>70</sup> e ambientes aquáticos hipersalinos de alta temperatura como Mar Morto (Israel), Lago Enriquillo (República Dominicana), Great Salt Lake (Estados Unidos) <sup>71</sup> e também em duas praias brasileiras: Praia Bairro Novo e Praia Casa Caiada, ambas localizadas em Olinda, Pernambuco. Neste estudo, *R. mucilaginosa* foi a terceira levedura mais isolada na água do mar, depois de *Brettanomyces bruxellensis* e *Candida fennica*. Outros dois estudos reportaram a ocorrência de espécies de *Rhodotorula* em águas marinhas poluídas por resíduos domésticos <sup>72, 73</sup>. *R. mucilaginosa* também é a espécie com maior frequência de aparecimento em alimentos e bebidas. Vários estudos relataram a presença desta espécie em amendoim, cidra de maçã <sup>74</sup>, cerejas <sup>75</sup>, frutas frescas <sup>76-78</sup>, suco de frutas <sup>79</sup>, queijos <sup>79-81</sup>, salsichas <sup>82</sup>, moluscos comestíveis <sup>83</sup> e crustáceos <sup>84</sup>, entre outros. As outras duas espécies de *Rhodotorula* são menos frequentes e normalmente quando estão presentes, *R. mucilaginosa* também está. No entanto, algumas exceções são conhecidas, como por exemplo, Callon et al. (2007) reportaram o isolamento de *R. glutinis* e *R. minuta* como únicas representantes das leveduras pigmentadas em amostras de leite de cabra <sup>85</sup>.

*R. glutinis* também tem distribuição universal e tem sido isolada de uma grande variedade de substratos. Algumas fontes conhecidas são: ar, águas doces, águas marinhas, ambientes terrestres, alimentos e bebidas, animais e humanos <sup>28</sup>.

Comparada com *R. mucilaginosa* e *R. glutinis*, *R. minuta* é a espécie menos frequentemente isolada em ambientes naturais. Esta espécie tem sido detectada no ar, água do mar (incluindo ambientes profundos) <sup>61</sup> e água doce <sup>86</sup>.

No Brasil, estudos ambientais documentaram a presença de *Rhodotorula* em frutas tropicais <sup>87</sup>, plantação de cana-de-açúcar <sup>88</sup>, solo amazônico <sup>89</sup>, em camarões e nas águas da baía de Sepetiba no Rio de Janeiro <sup>90</sup>. Também foi isolada em ambiente hospitalar na cidade de Recife <sup>91</sup>.

Bai e colaboradores (2010) isolaram *R. mucilaginosa* de amostras leites fermentados feitos pelos nômades do Tibete (Planalto Tibetano), na China. O número de amostras utilizadas foi de 69 amostras de leites fermentados e destas, 225 cepas de leveduras foram isoladas <sup>92</sup>.

Embora o consumo de alimentos contaminados com leveduras podem não ter um papel direto na causa de infecções oportunistas, há uma preocupação crescente de que os alimentos podem ser uma subestimada fonte ambiental destes patógenos <sup>93</sup>. De fato, Tomsikova et al. (2002) estudaram a contaminação fúngica de alimentos distribuídos para pacientes imunocomprometidos, em hospitais, e obtiveram como resultado, a presença de leveduras (incluindo *Rhodotorula* spp.) em 82% das frutas, em 13% dos

queijos e em 46% de produtos defumados <sup>94</sup>. Deste modo, fica claro que os alimentos com substanciais cargas de leveduras representam um risco aos pacientes hospitalizados suscetíveis <sup>95 - 97</sup>. Para esclarecer o papel dos alimentos na contribuição para infecções fúngicas oportunistas, são necessários mais estudos para esclarecer a (i) sobrevivência e o crescimento de leveduras de origem alimentar no sistema gastrointestinal, (ii) o potencial destas leveduras de se transferirem do sistema gastrointestinal para a corrente sanguínea e (iii) a ocorrência geral e ecologia destas leveduras em hospitais e em ambientes de cuidados de saúde <sup>93</sup>. Quanto ao primeiro ponto, *Rhodotorula* spp. já foi isolada a partir de amostras de fezes <sup>98, 99</sup>, o que indica que estas leveduras conseguem sobreviver em condições extremas do trato gastrointestinal. No entanto, ela não tem sido reportada como levedura predominante da flora intestinal humana <sup>100</sup>. Quanto ao segundo ponto, se estas leveduras são capazes de colonizar e se desenvolver no trato digestivo, ainda é incerta a necessidade de investigações mais aprofundadas, bem como a sua capacidade de passar do sistema gastrointestinal para a corrente sanguínea. Por fim, é importante lembrar que *Rhodotorula* spp. foi um dos microrganismos mais isolados das mãos de enfermeiros e demais funcionários de hospital <sup>101, 102</sup>. Além disso, muitos pacientes estudados no mesmo dia de sua admissão no hospital foram considerados portadores de tais leveduras <sup>103</sup>.

*Rhodotorula* possui uma forte afinidade por plástico, tendo sido isolada de vários equipamentos médicos, como máquinas de hemodiálise, broncoscópios de fibra ótica <sup>14, 58</sup> e várias outras fontes ambientais, incluindo cortinas de chuveiro, banheiras e escovas de dente <sup>104</sup>.



Uma consequência direta da ampla exposição a estas leveduras é que em pessoas, que por alguma razão têm o sistema imunológico deprimido, nestes casos, *Rhodotorula* podem se tornar um patógeno oportunista, causando uma variedade de infecções sistêmicas. Como consequência, os pacientes podem sofrer um aumento na morbidade e mortalidade através da colonização, alergia e infecção invasiva por tais leveduras <sup>63</sup>.

### 2.3 *Rhodotorula* em animais

As leveduras do gênero *Rhodotorula* são amplamente distribuídas no meio ambiente <sup>105 – 107</sup> e sua patogenicidade tem sido questionada, mas nos últimos anos foi relatado um crescimento do número de infecções por *Rhodotorula* spp. em humanos <sup>25, 105, 107 – 110</sup>. Entre poucas referências sobre a patogenicidade de *Rhodotorula* spp. em animais, há vários relatos de surto de infecções cutâneas em frangos <sup>111 – 113</sup> e um relato de infecção pulmonar em um ovino, causada por *R. mucilaginosa* <sup>114</sup>.

Este fungo também pode ser encontrado em piscinas onde animais marinhos são mantidos em cativeiro <sup>115</sup>. As diferentes espécies deste gênero são normalmente comensais em animais terrestres e aquáticos <sup>116 – 120</sup>. Mais recentemente, *R. mucilaginosa* foi isolada de lesões cutâneas de cetáceos <sup>118</sup> e répteis <sup>121</sup>.

Em 2010, Alvarez-Perez et al., relataram *R. mucilaginosa* como agente causador de lesões cutâneas em um leão-marinho de oito anos e meio. O

animal estava alojado em uma piscina sem cloro, com outras três fêmeas da mesma espécie e um casal de focas cinzentas. A água era recirculada através de uma série de filtros de areia e sua temperatura era mantida entre 24 e 26°C e salinidade a 20 g/L. O tratamento tópico de escolha foi com sertaconazol, que resultou em recuperação completa do animal e preveniu a progressão da micose superficial pela remoção da levedura, apesar de algumas publicações terem relatado a resistência *in vitro* de cepas de *Rhodotorula* aos agentes azólicos e às equinocandinas <sup>25, 106, 105, 109, 123</sup>.

*R. mucilaginosa* pode ser considerado um patógeno oportunista que pode causar lesões cutâneas em pinípedes em cativeiro. Os pinípedes são relativamente resistentes a micoses superficiais <sup>124, 125</sup>, mas há vários relatos de infecções superficiais causadas por leveduras, em focas, leões e elefantes marinhos <sup>126 – 129</sup>. Os prováveis fatores associados com esse tipo de lesão são a temperatura da piscina térmica, níveis elevados de cloro na água que eliminam a flora bacteriana normal da pele, infecções bacterianas e virais prévias ou concomitantes, uso prolongado de antibióticos, desequilíbrios nutricionais, presença de abrasões cutâneas e vários fatores de estresse intrínsecos e extrínsecos <sup>124, 125, 127, 129</sup>.

Entre os poucos relatos de infecção em animais causada por *Rhodotorula*, podemos citar um caso de epididimite, que consiste em uma infecção comum em animais domésticos. Neste caso, o animal acometido foi um cão com quatro anos de idade que desenvolveu um inchamento severo no escroto e foi tratado com diversos antibióticos, mas os sinais clínicos não melhoraram. Posteriormente, os testículos e o epidídimo foram removidos cirurgicamente

para análise histopatológica e microbiológica. As colorações de PAS (Ácido periódico-Schiff) e GMS (Gomori – Grocott com metenamina argênica) - foram positivas para leveduras e *R. glutinis* foi isolada do epidídimo. Então se diagnosticou epididimite granulomatosa devido à infecção por *Rhodotorula*, porém este fungo não foi isolado dos testículos e com isso, há possibilidade deste ser resultado de contaminação devido a erros técnicos e há relatos de *Rhodotorula* ter sido raramente isolada de espécimes clínicos do trato geniturinário <sup>130, 131</sup>.

Em 1992, Bourdeau et al. relataram um caso de dermatite por *R. mucilaginosa* em um gato, que apresentou lesões crostosas, vermelho-alaranjadas na ponte nasal e no nariz. O felino foi tratado com cetoconazol (via oral) por 4 meses e ainda estava em remissão após 18 meses <sup>132</sup>.

Outro estudo realizado em 1993, por Costa et al., isolaram fungos do leite das vacas de diversos rebanhos leiteiros para identificar os diferentes gêneros e espécies envolvidos na mastite. Um total de 2.078 amostras de leite foi coletado de 22 rebanhos leiteiros, de 16 municípios no Estado de São Paulo. Destas amostras, foram isoladas 251 cepas de fungos (12,07%), sendo que 208 (82,86%) eram leveduras. Entre as leveduras isoladas, as mais prevalentes foram *Cryptococcus* spp. (71 cepas) e *Rhodotorula* spp. (40 cepas). A mastite é um sério problema econômico no contexto da pecuária nacional. Os prejuízos ocorrem tanto na quantidade quanto na qualidade do leite produzido, com consequências no segmento da produção dos derivados lácteos. Os agentes causadores de mastite são bactérias, fungos e algas, sendo as bactérias os agentes isolados com maior frequência <sup>134</sup>. A mastite

micótica ocorre sob a forma de surtos localizados <sup>135</sup> e/ou após tratamento com antimicrobianos <sup>136</sup>. A mastite micótica secundária é a forma clínica mais encontrada, se desenvolve após a administração de antimicrobiano intramamário para tratamento ou prevenção de casos de mastite bacteriana <sup>137</sup> - <sup>139</sup>. Amaral et al. (1998) realizaram um estudo que objetivou identificar a frequência de microrganismos no meato acústico externo de gatos saudáveis. Foram utilizados 50 felinos hígidos (26 machos e 24 fêmeas), sem definição racial, com distintas idades e estes animais foram divididos em dois grupos com 25 animais em cada um. O primeiro grupo era constituído por animais domiciliares e o segundo grupo era constituído por animais querenciados. Como resultado, encontrou-se *Rhodotorula* spp. com uma frequência de 20% no primeiro grupo e uma frequência de 4,1% no segundo grupo. Ambos os grupos de animais não apresentaram qualquer manifestação lesional típica de otopatia, caracterizando esta proliferação em condições de higiene da chamada microbiota fúngica saprófita <sup>140</sup>. Em semelhante estudo, realizado em 2001 por Duarte et al. , com o objetivo de estudar a presença de fungos no canal auditivo de 45 bovinos adultos com otite parasitária externa. Das 45 culturas feitas em ágar Sabouraud dextrose, sete (15,5%) foram positivas para leveduras do gênero *Candida*, cinco (11,1%) foram positivas para *R. mucilaginosa*, duas (4,4%) foram positivas para fungos do gênero *Aspergillus* e oito '*Micelia sterilia*', porém os autores recomendam que mais estudos sejam feitos para elucidar a importância deste fungo na etiologia da otite bovina <sup>141</sup>. Em 2005, Brotto et al. pesquisaram a microbiota fúngica saprófita no conduto auditivo médio de macacos rhesus clinicamente saudáveis, destinados à

pesquisa biomédica. Quarenta macacos rhesus foram divididos em dois grupos, o primeiro formado por animais adultos, alojados em gaiolas individuais localizadas em containers especiais de experimentação com temperatura e umidade controladas e o segundo grupo era originado da colônia de criação e formado por animais jovens, mantidos em ambientes livres, sem controle da temperatura e umidade. Neste estudo, o cerúmen do conduto auditivo médio dos animais foi coletado através de *swabs*. Como resultado, no primeiro grupo, o fungo mais prevalente foi *Aspergillus* (80%), seguido da *Candida* (60%) e em terceiro lugar, *Rhodotorula* e *Cladosporium* (5%). No segundo grupo, *Candida* sp. teve a maior prevalência (95%) e *Rhodotorula* ficou em quinto lugar, com prevalência de 15% nestes animais

142.

Atualmente, as aves selvagens são provavelmente os animais com o maior potencial zoonótico, devido às longas distâncias que percorrem quando migram. Nos últimos anos, tem havido relatos frequentes de muitas espécies de aves selvagens colonizando áreas urbanas e suburbanas. Em um estudo feito em Balkans (Romênia, Hungria e Bulgária), onde 1726 aves foram abatidas e importadas ilegalmente para a Itália, avaliou-se o papel destas aves como portadores de patógenos para humanos e para animais. As amostras a serem cultivadas foram coletadas diretamente da cloaca destas aves com cotonete estéril e cultivadas em Ágar Sabouraud dextrose com cloranfenicol. Como resultado, encontraram-se leveduras em 15,7% destes animais, com a maior porcentagem em galeirões (58,8%) e o menor em codornas (1,7%). *R. mucilaginosa* e *Candida albida* foram as leveduras mais isoladas. *R.*

*mucilaginosa* também foi a levedura mais frequentemente isolada das excretas de pombos <sup>119, 143</sup>.

Os pombos são uma fonte potencial de leveduras patogênicas. Costa et al. investigaram os pombos, como uma origem potencial de leveduras patogênicas e coletaram 47 amostras de excrementos de pombos e 322 amostras da cloaca de pombos entre os anos de 2006 e 2007. As amostras também foram coletadas de árvores localizadas perto dos habitats de pombos, na cidade de Fortaleza, Ceará (Brasil). Como resultado das amostras de excrementos dos pombos, a levedura mais frequentemente isolada foi a *Candida albicans*, seguida do *Cryptococcus neoformans*, e da *R. mucilaginosa*. *R. mucilaginosa* apareceu em duas amostras coletadas da cloaca das aves e em seis amostras de excrementos, totalizando oito amostras positivas. Nas amostras provenientes de árvores, somente *Candida glabrata* foi isolada <sup>144</sup>.

Posteriormente, em Bagsar Lumpur (Malásia), *R. mucilaginosa* e *R. glutinis* foram encontradas em material fecal de aves selvagens. Neste estudo, coletou-se 45 amostras de material fecal de aves selvagens de 12 sítios diferentes da cidade e foram encontradas 14 espécies diferentes de leveduras, entre elas estava *R. mucilaginosa/glutinis*, presente em 4,44% das amostras, assim como *Candida tropicalis* e *C. glabrata* <sup>145</sup>.

Melville et al. (2004) também relatam a presença de *Rhodotorula* spp. como agente colonizante em amostras de orofaringe e cloaca de avestruzes saudáveis, sendo os animais em estudo, 9 fêmeas adultas e 41 filhotes machos e fêmeas. Entre outros microrganismos encontrados, *Rhodotorula* spp. estava presente

em 8% das amostras coletadas, tanto nas amostras de orofaringe como nas amostras de cloaca destes animais <sup>146</sup>.

Mais recentemente, Shokri et al. (2010) identificaram a flora de leveduras no trato genital de dromedários fêmeas saudáveis e determinaram o número de unidades formadoras de colônia (UFCs). As amostras foram obtidas do trato genital de 50 dromedários fêmeas não prenhas. Um total de 500 amostras coletadas de diferentes partes do trato genital destes animais foi submetido à cultura para fungos. Foram obtidas 454 colônias de leveduras que pertenciam a oito gêneros diferentes. Destes oito gêneros, *Candida* foi o mais frequente (73,1%) e *Rhodotorula* apareceu em quinto lugar com 2,4% <sup>147</sup>.

## 2.4 *Rhodotorula* em humanos

Anteriormente consideradas como não patogênicas, as espécies de *Rhodotorula* têm emergido como patógenos oportunistas com a habilidade de colonizar e infectar pacientes suscetíveis. A maioria dos casos de infecção por *Rhodotorula* são fungemias associadas a cateteres, endocardites e meningites <sup>108</sup>. Infecções não sistêmicas como endoftalmites e peritonites (usualmente associadas com a contínua diálise peritoneal) têm sido relatadas em pacientes imunocomprometidos <sup>3, 5, 109</sup>.

*R. mucilaginosa* e *R. glutinis* representam aproximadamente 0,5% das leveduras isoladas da cavidade oral e mais de 12% das leveduras isoladas das fezes e swabs retais <sup>103</sup>. É importante observar que o isolamento de

*Rhodotorula* de sítios humanos, especialmente mucosas, tem sido frequentemente de significância clínica questionável, embora o isolamento deste fungo a partir de sítios humanos estéreis já foi previamente descrito <sup>148</sup>.

O primeiro relato de fungemia por *Rhodotorula* foi feito por Louria, em 1960 <sup>15</sup>. Subsequentemente, um aumento no número de casos foi publicado, principalmente nas últimas duas décadas <sup>149</sup>. No entanto, este aumento pode ser um viés de publicação após o reconhecimento de *Rhodotorula* como um patógeno. Outra possível explicação é a dramática expansão de novas modalidades de tratamento relacionadas à medicina intensiva e transplantes, cateteres venosos centrais de curto e longo prazo com ou sem nutrição parenteral, antibióticos de amplo espectro e quimioterapia. Estudos de fungemia demonstraram que a incidência de *Rhodotorula* foi entre 0,5 e 2,3% nos Estados Unidos e Europa <sup>2, 150, 151</sup>.

De 1970 até 1985, nenhum caso de infecção por *Rhodotorula* foi reportado em pacientes hematológicos, porém o número de casos de infecções por *Rhodotorula* nestes pacientes começou a crescer depois de 1985. O aumento de fungemias por *Rhodotorula* relacionadas a cateteres está associado com o aumento de modalidades mais agressivas de tratamento, os quais incluem unidades de terapia intensiva (UTIs), CVCs (cateter venoso central) de curto e longo prazo, nutrição parenteral, antibióticos de amplo espectro, transplante de órgãos e quimioterapia. A maioria dos casos reportados na literatura foi datada depois de 1994, quando os CVCs e terapias intensivas se tornaram amplamente disponíveis.



Fungemia por *Rhodotorula* é a forma mais comum de infecção. Na maioria dos casos, está associada ao uso de cateteres intravasculares em pacientes que estão recebendo quimioterapia ou antimicrobianos a longo prazo <sup>2, 3, 10, 15, 25, 59, 108, 149, 152</sup>. As fungemias relacionadas a CVC são a forma mais comum de infecção e causa de morte entre pacientes com doenças associadas com *Rhodotorula* <sup>149</sup>.

Vários casos de fungemia relacionados ao uso de CVCs foram descritos entre 1960 e 2011 e variam desde casos isolados até as séries de casos. Na tabela 1 estão listados 118 casos de fungemia relacionados ao uso de CVC entre o ano de 1960 e 2011, com os respectivos agentes causadores e as doenças de base dos pacientes <sup>2, 4, 5, 8 – 17, 19, 20, 22, 24 - 26, 59, 152 – 170</sup>.

Em todos os casos listados, os pacientes faziam uso de CVC, de curta ou longa duração, CAPD, ou então, nos casos descritos por Perniola et al. (2006), os neonatos acometidos por fungemia, faziam uso de cateter umbilical <sup>162</sup>.

A primeira e maior série de casos de fungemia por *Rhodotorula* (23 casos), que ocorreu em um grande centro oncológico americano e foi descrita por Kiehn et al. (1992). Os autores relataram um aumento substancial do isolamento desta levedura quando comparado a controles históricos. A grande maioria dos pacientes apresentava alguma doença de base, sendo o câncer a mais comum. Dois pacientes estavam neutropênicos no momento do isolamento do fungo em hemocultura. Neste estudo, 13 pacientes receberam antifúngicos sistêmicos associados à remoção do CVC, cinco receberam apenas terapia antifúngica, cinco pacientes tiveram apenas o CVC removido e em apenas um caso o paciente teve a hemocultura periférica positiva concomitante

com a hemocultura coletada do CVC. *R. mucilaginosa* foi a espécie responsável pela maioria dos casos. Não houve recorrência da infecção em nenhum dos pacientes do estudo <sup>10</sup>.

No Brasil, Colombo et al. relataram o primeiro caso de fungemia por *R. glutinis* em 1997. O paciente era um menino de 11 anos, com leucemia aguda, submetido à terceira reindução de quimioterapia. O desfecho foi o óbito do paciente <sup>157</sup>.

Em 2003, Zaas et al. publicaram a segunda maior série de casos (10 casos) de fungemia por *Rhodotorula* spp. relacionada a CVC ocorrida em um hospital norte-americano entre os anos de 1992 e 2001. Os autores não descreveram mais detalhadamente as variáveis clínicas e nem o tratamento. Novamente a espécie mais prevalente foi *R. mucilaginosa*, seguida da *R. glutinis*. Todos os pacientes, exceto um, apresentavam alguma patologia de base, como cardiopatia congênita, SIDA, neoplasias, doença intestinal crônica e dois casos de transplante (um pulmonar e o outro de medula óssea). Dois pacientes estavam neutropênicos no momento do desenvolvimento da fungemia e cinco pacientes estavam em uso de nutrição parenteral. Entre os 10 casos descritos, os autores descrevem apenas em nove sobre a conduta tomada referente ao CVC. Destes nove pacientes, em apenas três não retiraram o CVC mas receberam terapia antifúngica: fluconazol seguido de anfotericina B deoxicolato (em um paciente) e anfotericina B deoxicolato (em dois pacientes). Dentre os pacientes que retiraram o CVC (seis pacientes), três pacientes foram tratados com fluconazol endovenoso, um paciente foi tratado com anfotericina B lipossomal, um paciente recebeu anfotericina B deoxicolato e um paciente não

recebeu terapia antifúngica. Não houve relato de óbito ou recaída da infecção  
25 .

Perniola et al. (2006) reportaram 4 casos de fungemia relacionada a CVC por *R. mucilaginosa* em uma unidade de terapia intensiva neonatal (UTI neonatal) em um hospital italiano, registrados em janeiro de fevereiro de 2003. A primeira hemocultura positiva ocorreu em 23 de janeiro e a última em 11 de fevereiro. Os recém-nascidos (RNs) que desenvolveram a fungemia apresentaram sinais clínicos como taquicardia, letargia e evidência de desconforto respiratório. Todos os quatro RNs apresentaram trombocitopenia, dois apresentaram neutropenia e todos, exceto um, demonstrou aumento na proteína C reativa. Todos os RNs acometidos pela fungemia por *R. mucilaginosa* eram prematuros, três RNs tiveram bacteremia prévia à fungemia por *R. mucilaginosa*, e três receberam fluconazol profilático. A terapia antifúngica com anfotericina B lipossomal foi iniciada nos RNs entre seis e sete dias após as hemoculturas. No primeiro RN que desenvolveu a fungemia, a terapia antifúngica foi atrasada em função da incerteza inicial sobre a real virulência da levedura. Então uma segunda hemocultura positiva foi obtida para este mesmo neonato antes que a terapia antifúngica fosse iniciada. Todos os quatro RNs tinham acessos venosos (CVC, cateter venoso umbilical, ou ambos) desde o nascimento, porém a remoção precoce ou substituição do cateter seguida da confirmação de sepse por *R. mucilaginosa* foi possível em apenas dois RNs. As hemoculturas realizadas no final da terapia antifúngica foram todas negativas <sup>162</sup>. Também em 2006, outro estudo retrospectivo, feito por Lunardi et al., no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, revisou os dados

demográficos, fatores de risco, tratamento e desfechos associados à fungemia por *Rhodotorula* durante os anos de 2002 a 2005. Neste período analisado, *Rhodotorula* foi encontrada em 10 hemoculturas provindas de sete pacientes. Os fatores de risco mais comuns foram as neoplasias sólidas e hematológicas que estavam recebendo corticosteroides e drogas citotóxicas, a presença de CVC, como também o uso de antibióticos de amplo espectro. Dos sete episódios, cinco foram tratados com agentes antifúngicos e tiveram o CVC removido e dois pacientes tiveram apenas o CVC removido. A terapia antifúngica incluiu anfotericina B e 5-flucitosina (dois pacientes), somente anfotericina B (dois pacientes), fluconazol (um paciente) e voriconazol seguido de anfotericina B (um paciente). Três dos sete pacientes foram a óbito, tendo assim uma taxa global de mortalidade de 42%. O resultado foi favorável para os pacientes que tiveram apenas o CVC removido <sup>5</sup>.

Duboc de Almeida et al. (2008) descreveram 25 casos de fungemia por *R. mucilaginosa* ocorridos no Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Todos os isolados deste estudo foram identificados como *R. mucilaginosa*. A maioria (88%) dos pacientes tinha CVC e 10 pacientes (40%) eram haviam sido submetidos a transplante de medula óssea. Anfotericina B deoxicolato foi o antifúngico mais utilizado e o CVC foi removido em 89,5% dos pacientes e quatro (17,4%) pacientes foram a óbito

152.

Embora várias publicações tenham descrito *Rhodotorula* como causa de micoses humanas, há poucas publicações de revisão da literatura em relação à

epidemiologia, fatores de risco e desfecho relacionados às infecções por este fungo.

Em recente estudo de revisão abrangendo os casos de fungemias por *Rhodotorula* spp. associadas a cateter entre os anos de 1966 e 2006, Tuon et al. (2007) analisaram 66 pacientes, sendo que 28 estavam presentes na literatura como relato de caso e 38 estavam reportados na literatura como série de casos. Os autores encontraram *R. mucilaginosa* como agente responsável por 71,7% dos casos, *R. glutinis* com 7,5% e em 18,6% dos casos não houve identificação da espécie de *Rhodotorula*. A média de idade dos pacientes encontrada nesta revisão foi de 31,8 anos (1 – 69 anos) e 59,6% das fungemias investigadas ocorreram em pacientes do sexo masculino. O sítio da coleta do sangue no momento da fungemia (veias periféricas ou CVC) foi relatado em 36 casos (54,5%), sendo todas as hemoculturas positivas com amostras provindas de veias periféricas. A doença de base mais comumente associada com a fungemia relacionada a cateter foi o câncer. Neoplasias hematológicas foram encontradas em 21 pacientes (33,3%) e neoplasias sólidas em 17 pacientes (27,7%). SIDA, insuficiência renal crônica, cirrose e desordens gastrointestinais com o uso de CVC para nutrição parenteral também foram considerados fatores predisponentes. O tratamento com antibióticos de amplo espectro foi realizado por 55% dos pacientes e apenas um paciente (1,1%) que apresentou fungemia relacionada a cateter não tinha nenhuma doença de base <sup>149</sup>.

Em geral, *R. mucilaginosa* é a espécie responsável pela maioria dos casos de infecções por este gênero e leveduras (~70%), seguida primeiro pela *R. glutinis* (~10%) e *R. minuta* (~6%). Os relatos nos quais as espécies dos isolados de *Rhodotorula* não foram identificadas correspondem à porcentagem restante dos casos <sup>37</sup>.

Secundariamente, imunossupressão, neutropenia e uso de corticosteroides (com dose superior a 0,5 mg/kg/dia) foram relacionados com fungemia relacionada a cateter e estavam presentes em 40% dos pacientes. O transplante de órgão sólido foi descrito em apenas um caso (pulmão), mas 11 pacientes foram submetidos ao transplante de medula óssea. Os cateteres de longa duração, como o cateter de Hickman, foram os mais comumente utilizados por este grupo de pacientes (62,5%) e os cateteres de curta duração (Swan-Ganz) foram empregados em 37,5% dos pacientes.

As doenças de base mais comuns entre os pacientes que desenvolveram fungemia por *Rhodotorula* foram as neoplasias, principalmente as hematológicas. Entre outras patologias de base, estão os tumores sólidos, SIDA, síndrome do intestino curto, Doença de Crohn, entre outras. Na maioria dos casos de fungemias relacionadas ao uso de CVCs, *R. mucilaginosa* foi o agente causador mais comumente isolado, seguida da *R. glutinis*.

A mais recente revisão da literatura, publicada no ano de 2010, por García-Suárez et al., que analisaram 29 casos de fungemias causadas por *Rhodotorula* em pacientes hematológicos, publicados entre 1985 a 2008 <sup>171</sup>. Com o uso de novos agentes antineoplásicos, como análogos de purinas, altas

doses de quimioterapia com resgate de células-tronco hematopoéticas e anticorpos monoclonais, não só levou a uma melhora na sobrevivência dos pacientes, mas também a uma maior incidência de infecções oportunistas como infecções fúngicas invasivas principalmente em pacientes hematológicos<sup>2, 172 – 174</sup>. Como resultados desta revisão, a média de idade encontrada nos pacientes foi de 26,7 anos (2 – 69 anos) e 66% destas infecções ocorreram em pacientes do sexo masculino. Em muitos casos (48,3%), não havia menção se a amostra coletada no momento da fungemia era provinda de veia periférica ou se a amostra havia sido coletada do CVC do paciente. A doença hematológica mais comumente encontrada foi a leucemia aguda (65,6%), seguida de linfoma não-Hodgkin (20,7%) e *R. mucilaginosa* foi novamente a espécie mais encontrada nestes casos de fungemia (79,3%), seguida da *R. glutinis* (10,3%) e espécies sem identificação (10,3%). Este estudo mostrou que 100% dos pacientes que desenvolveram fungemia por *Rhodotorula* estavam fazendo uso de algum acesso venoso central, portanto, o principal fator de risco citado pelos autores foi o uso de cateteres venosos de curto e longo prazo, como o cateter de Hickman, que foi o cateter mais utilizado por estes pacientes (77%). Os cateteres de curto prazo estavam presentes em 23% dos pacientes que desenvolveram fungemia por *Rhodotorula* e 18 pacientes (62,1%) estavam neutropênicos quando desenvolveram fungemia. Quinze pacientes estavam fazendo uso de antibióticos de amplo espectro, 14 pacientes (48,2%) faziam uso de esteroides (com dose superior a 0,5 mg/kg/dia), 6 pacientes (20,6%) haviam sido submetidos a transplante de células-tronco hematopoéticas, dois

pacientes (6,9%) estavam recebendo nutrição parenteral total e 13 (44,8%) fizeram terapia profilática com fluconazol.

Diferentemente das fungemias, as algumas das demais infecções causadas por *Rhodotorula* não necessariamente estão vinculadas ao uso de CVCs ou doenças de base. Infecções não sistêmicas como infecções oculares e peritonites em pacientes em uso de CAPD não têm associação com imunossupressão. Contudo, condições prévias que permitiram a colonização de *Rhodotorula* foram encontradas na maioria dos pacientes.

Em 2008, Tuon et al. realizaram a primeira revisão sistemática de todas as infecções causadas por *Rhodotorula*, não somente das infecções associadas ao uso de cateter venoso central e encontraram um total de 128 casos. Novamente o principal fator de risco para fungemia por *Rhodotorula* foi a inserção de CVC, que foi encontrada em 83,4% dos pacientes com fungemia<sup>108</sup>.

A média de idade encontrada pelos autores de 34,5 anos (1 – 74 anos) e 65% de todos os casos de infecção por *Rhodotorula* ocorreram em pacientes do sexo masculino. O tipo de infecção mais documentada foi a fungemia, presente em 103 casos (79% de todas as infecções por *Rhodotorula*), entre os quais, 86 casos (66%) foram associados ao uso de CVC<sup>2 – 4, 8 – 10, 14, 16, 17, 19, 20, 24, 25, 26, 59, 153, 155 – 157, 159 – 161</sup>. Também foram descritos sete casos de endocardites<sup>12, 15, 18, 24, 38, 161, 194</sup> e em 10 pacientes, o sítio de origem da fungemia não foi evidenciado<sup>11 – 13, 23, 59, 153, 165</sup>. A mortalidade por fungemia causada por *Rhodotorula* foi de 14,4%, enquanto que a fungemia não



associada com CVC teve uma maior mortalidade (20%) do que endocardites (14,2%) e fungemias associadas com CVC (13,5%). Depois da fungemia, as infecções oculares (endoftalmites, ceratites e infecções corneais), com um total de nove casos, foram as infecções mais comuns por *Rhodotorula*, seguidas de 6 casos (5% de todos os casos de infecção por *Rhodotorula*) de peritonites associadas ao uso de CAPD<sup>7, 176 - 178</sup>. Um total de cinco casos de meningite e um caso de ventriculite foram descritos. As doenças de base encontradas foram: AIDS (dois casos), meningioma (um caso) e leucemia linfoblástica aguda (um caso) e apenas um paciente não tinha nenhuma doença de base. No paciente que apresentou ventriculite, o fator predisponente foi o uso de um cateter intraventricular. Embora os quatro casos de meningites não terem sido considerados nosocomiais e nem relacionados a procedimentos invasivos, parecem ter relação com cuidados de saúde. Todos os casos de peritonites por *Rhodotorula* estavam associados com insuficiência renal crônica e a pacientes em uso de CAPD, na presença do cateter Tenckhoff. Nos seis casos publicados, os pacientes não haviam recebido antibióticos prévio ao desenvolvimento de peritonite fúngica<sup>108</sup>. As peritonites merecem atenção especial, pois acometem pacientes sob diálise peritoneal e está associada ao uso de CAPD. Pacientes em uso de CAPD correm o risco de desenvolver peritonite por *Rhodotorula*, pois já receberam antibioticoterapia prévia para peritonite bacteriana. Indivíduos sob diálise peritoneal com uso de CAPD tem uma incidência de em torno de um peritonite/ano/paciente<sup>179</sup>. As peritonites fúngicas são relativamente incomuns na diálise peritoneal e embora representem em torno de 5% de todos os episódios de peritonites em

pacientes em uso de CAPD, este fator contribui significativamente para a morbidade, abandono do programa de CAPD e mortalidade <sup>180</sup>. A contaminação do cateter de diálise com organismos ubíquos do ambiente serve como portal de entrada <sup>179</sup>. *Rhodotorula* é facilmente isolada do fluido peritoneal, proporcionando assim a identificação precoce e o tratamento antifúngico. Em torno de 80% dos pacientes que sobrevivem à peritonite por *Rhodotorula* abandonam o programa de CAPD e iniciam a hemodiálise, o que aumenta o risco de outras infecções <sup>108</sup>.

Na tabela 2 estão listados todos os casos de infecções por *Rhodotorula*, exceto fungemias, ocorridos entre os anos 1975 – 2011 <sup>6, 7, 18, 21, 52, 53, 148, 158, 166, 176, - 178, 181 – 205</sup>.

Imunossupressão foi encontrada em 40% dos relatos de infecção por *Rhodotorula*, analisados por Tuon et al. (2008). As causas de imunossupressão encontradas foram o uso de corticosteroides (13 casos – 10%), neutropenia (20 casos – 15%), SIDA (9 casos – 7%) e desnutrição (12 casos – 9%). Neoplasias sólidas foram encontradas em 13,2% dos pacientes (17 casos) e neoplasias hematológicas em 32,8% (42 casos) e 12 pacientes transplantados desenvolveram infecção por *Rhodotorula* (11 pacientes transplantados de medula óssea, um paciente transplantado de pulmão e um paciente com transplante de rim). O intervalo de tempo da infecção fúngica após o transplante de órgão foi de 1,6 anos e em todos os casos, a infecção foi atribuída ao uso de drogas imunossupressoras. Embora 87% dos pacientes que desenvolveram infecção por *Rhodotorula* tenham tido imunossupressão ou câncer, a condição mais associada com a infecção por este fungo foi o uso de

CVC, encontrado em 83,4% dos casos de fungemia por *Rhodotorula* (86 casos) e apenas cinco pacientes com fungemia por *Rhodotorula* não tinham nenhuma doença de base, apenas o uso prévio de antibióticos de amplo espectro em 38% dos pacientes com infecção por *Rhodotorula* e 15,1% estavam recebendo nutrição parenteral. As condições menos comuns citadas neste estudo, que estavam associadas com fungemia foram: cirurgia abdominal, cirrose (dois pacientes), doenças auto-imunes e queimaduras <sup>206</sup>. Evidentemente, as infecções não sistêmicas causadas por *Rhodotorula*, como infecção ocular e peritonite em pacientes que estavam em uso de CAPD não tiveram associação com imunossupressão. Contudo, condições prévias que permitiram a colonização por *Rhodotorula* foram encontradas na maioria dos pacientes. Nesta revisão encontrou-se *R. mucilaginosa* foi o patógeno mais comum em fungemias (74% dos casos), seguida da *R. glutinis* (7,7% dos casos) e em 17% dos casos, a espécie de *Rhodotorula* não foi identificada <sup>108</sup>.

A endoftalmite fúngica endógena tem aumentado devido ao uso generalizado de terapias imunossupressivas, nutrição parenteral, uso de drogas injetáveis e AIDS <sup>53</sup>. Os organismos mais comuns são a *Candida* e o *Aspergillus* <sup>208</sup> e *Rhodotorula* raramente causa infecções oculares, sendo que os casos mais comuns descritos na literatura incluem ceratites e endoftalmites. Dacriocistite e infecção corneal lamelar também foram reportadas <sup>188, 190</sup>. Dos 11 casos de infecções oftalmológicas, seis foram ceratites, três endoftalmites, uma infecção corneal e uma dacriosite. Destes 11 pacientes, apenas dois apresentavam doença de base (HCV e HIV). As infecções oculares por *Rhodotorula* são extremamente raras. Romano et al. (1975) isolaram este

fungo de apenas um em 304 olhos saudáveis, e de três em 313 pacientes com ceratoconjuntivite crônica, ceratoconjuntivite ou ceratite <sup>181</sup>. Os sinais clínicos de ceratites fúngicas são: tratamento de longo prazo com esteroides, infiltrações profundas, lesões satélites, e progressão, apesar da terapia antimicrobiana tópica <sup>53, 187, 190, 193</sup>. Em função da pouca penetração corneal do tratamento antifúngico tópico, os casos de infiltração profunda do estroma muitas vezes exige ceratoplastia penetrante a fim de evitar extensões esclerais e intraoculares. O tratamento pós-operatório com anfotericina B tópica por várias semanas é necessário para evitar recorrências da infecção <sup>194</sup>. As endoftalmites endógenas são responsáveis por 2 – 15% de todos os casos de endoftalmites e as endoftalmites fúngicas representam mais da metade dos casos de endoftalmites. A fungemia leva a uma semeadura metastática de organismos na coroide, e posterior infecção intraocular, embora em muitos casos, os pacientes são sistematicamente assintomáticos e as hemoculturas podem ser negativas. O envolvimento bilateral está presente em 25% dos casos <sup>207</sup>. Apesar do avanço da terapia antibiótica e dos avanços cirúrgicos, o prognóstico para os pacientes com endoftalmite endógena continua sendo ruim, por fatores como a virulência do organismo, o estado imunológico do hospedeiro e atraso no diagnóstico <sup>208</sup>.

Outras infecções frequentes são as infecções do sistema nervoso central (SNC) (10 casos): sete casos de meningite, dois casos de meningoencefalite e um caso de ventriculite. Nestes pacientes, a doença de base mais comumente associada é a SIDA. As infecções fúngicas no SNC tiveram um aumento acentuado após o advento da SIDA, uso generalizado de antibióticos de amplo

espectro, corticosteroides e outros imunossupressores. Entretanto, infecções do SNC por *Rhodotorula* continuam sendo incomuns<sup>88</sup>. *Rhodotorula* spp. pode ser a causa de doença fúngica invasiva em hospedeiros imunocomprometidos e imunocompetentes, mas pode ser erradicada se for tratada agressivamente<sup>22, 148, 191</sup>. Um caso de recidiva de meningite por *Rhodotorula* spp. foi descrita por Gyaurgieva et al. (1996). Eles erradicaram a infecção com terapia supressiva e terapia de manutenção com itraconazol<sup>148</sup>.

A meningite por *Rhodotorula* deve ser considerada uma infecção hospitalar, pois os cinco casos de infecção no sistema nervoso central foram nosocomiais, incluindo o caso de ventriculite. Apenas um caso de infecção comunitária foi reportado em 2001, por Lanzafame et al. Embora seja difícil de explicar como a *Rhodotorula* tem acesso ao líquido sem haver uma quebra de barreira, como a presença de cateter ou neoplasma, em pacientes não hospitalizados<sup>108, 191</sup>.

As endocardites por *Rhodotorula* spp. são infecções pouco comuns e de acordo com os casos descritos na tabela 3, não tiveram relação com imunossupressão. O primeiro caso foi descrito em 1960, por Louria. O paciente não recebeu terapia antifúngica e foi a óbito. A doença de base neste caso, foi a insuficiência cardíaca congestiva<sup>15</sup>. Posteriormente, em 1975, Naveh et al. relataram outro caso de endocardite, no qual o paciente não possuía doença de base. O tratamento foi feito com 5-flucitosina e o paciente teve recuperação completa<sup>18</sup>.

Em 2008, dois autores descreveram casos de infecção óssea pós-operatória em uma paciente soropositiva para HIV e o outro paciente não possuía nenhuma doença de base. Goyal et al. descreveram um caso de

infecção que se apresentou como fratura sindicalizada do fêmur (não união do fêmur), causada por *R. mucilaginosa*. O paciente foi tratado com anfotericina B e precisou receber um enxerto ósseo <sup>199</sup>. Savini et al. relataram um caso similar, porém a paciente era soropositiva para HIV e havia fraturado a epífese femoral esquerda. A infecção se manifestou como uma coxite crônica, depois da paciente ter passado pela cirurgia de fixação interna. A terapia antifúngica foi feita com anfotericina B lipossomal, que erradicou a infecção e uma substituição cirúrgica da prótese femoral foi indicada <sup>198</sup>.

Em sítios incomuns, as infecções por *Rhodotorula* descritas na literatura são: hidrossalpinge <sup>183</sup>, duas infecções em prótese ortopédica <sup>52, 198</sup>, dois casos de infecção disseminada por *Rhodotorula* com isolamento do fungo na medula óssea <sup>22, 209</sup>, um caso de onicomicose <sup>202</sup>, um caso de linfadenite <sup>204</sup>, um caso de infecção óssea pós-operatória <sup>199</sup>, um caso de ulcerações orais em um paciente soropositivo para HIV <sup>196</sup> e um caso de infecção em cabelos humanos imitando o quadro de piedra branca <sup>184</sup>.

O caso de hidrossalpinge ocorreu em uma paciente de 24 anos, sem doença de base ou imunossupressão, com histórico de dois abortos. As queixas incluíam corrimento vaginal crônico e infertilidade secundária. Na cultura microbiológica, isolou-se *R. glutinis*. Não há relato sobre qual a terapia antifúngica utilizada e o desfecho do caso <sup>183</sup>.

O caso de ulcerações orais causadas por *R. mucilaginosa* ocorreu em um paciente soropositivo para HIV, que apresentava contagem de células CD4 = 52 células/ml e fez terapia antirretroviral por quatro anos. Mesmo com o uso de fluconazol, o paciente não apresentou nenhuma melhora em suas úlceras orais

e as úlceras eram bilaterais e profundas. Após repetição das culturas, o paciente iniciou itraconazol e a terapia antirretroviral foi mantida. Com isso, ocorreu uma importante melhora nos sintomas, com cicatrização das ulcerações e a contagem de células CD4 também foi repetida e permaneceu baixa (42 células/ml) <sup>196</sup>.

O primeiro caso de onicomicose causada por *R. mucilaginosa* foi descrito por Cunha et al. (2009), o que mostra que leveduras emergentes também devem ser consideradas como agentes primários oportunistas causadores de onicomicose. O paciente era imunocompetente e a onicomicose afetou a unha do hálux. Os testes de susceptibilidade realizados para 5-flucitosina, anfotericina B, fluconazol, itraconazol e voriconazol apresentaram sensibilidade a 5-flucitosina e anfotericina B e resistência aos azólicos e à terbinafina. Neste relato, o isolado de *R. mucilaginosa* tinha a capacidade de decompor queratina, que é uma característica associada aos fungos dermatófitos <sup>202</sup>.

Fung et al. (2009) descreveram um caso de linfadenite, ocorrido em um paciente de 46 anos, soropositivo para HIV, com histórico de insuficiência renal crônica, anemia, herpes zoster e encefalite toxoplásmica. O tratamento de escolha foi com itraconazol 200 mg por via oral durante 8 meses. O paciente não teve nenhuma recaída após dois meses do término do tratamento <sup>204</sup>.

Em 1990, Pires et al. relataram *R. mucilaginosa* como agente etiológico responsável por um quadro de infecção em cabelos humanos, imitando o quadro de piedra branca. O exame microscópico dos pêlos infectados revelou um aumento do volume de cabelo em algumas regiões, característico da tricorrexe nodosa. Em outras regiões, os pêlos já se apresentavam

fragmentados e, com relativa facilidade podia-se observar leveduras arredondadas com brotamento em base estreita. A levedura isolada foi identificada como *R. mucilaginosa*, sem atividade lipolítica <sup>184</sup>.

*Rhodotorula* spp. é um patógeno oportunista, embora algumas infecções não documentadas histopatologicamente parecem duvidosas <sup>209</sup>. A imunossupressão e o uso de CVCs parecem ser os principais fatores de risco para o desenvolvimento de infecções por esta levedura.

## 2.5 Patogênese

*Rhodotorula* foi recentemente reconhecida como patógeno humano, afetando especialmente pacientes imunocomprometidos <sup>37</sup>. Anteriormente consideradas como não patogênicas, as espécies de *Rhodotorula* têm emergido como patógenos oportunistas com a habilidade de colonizar e infectar pacientes suscetíveis. A maioria dos casos de infecção por *Rhodotorula* reportados na literatura são fungemias associadas a cateteres, endocardites, meningites, peritonites e endoftalmites <sup>23</sup>. Esta levedura preenche os critérios de um patógeno emergente <sup>37</sup>. No projeto de vigilância ARTEMIS, as leveduras do gênero *Rhodotorula* foram o patógeno não-*Candida* mais comumente isolados de espécimes clínicos (4,2% de 8821 isolados) <sup>67</sup>.

Infecções por *Rhodotorula* ocorrem no mundo inteiro, mas são mais frequentemente isoladas na região Ásia-Pacífico (48,8%). *R. mucilaginosa* (também conhecida como *R. rubra*) é a causa mais comum de fungemia



causada pelas espécies de *Rhodotorula*, seguida da *R. glutinis* e *R. minuta*<sup>67,</sup>  
<sup>108</sup>. Em geral, a mortalidade por fungemia causada por *Rhodotorula* chega a 15%. Pacientes com câncer (incluindo aqueles submetidos a transplante de medula óssea) e pacientes com SIDA são os que têm mais risco de infecção sistêmica por *Rhodotorula*. Pacientes que passaram por cirurgia abdominal, cirrose, doenças auto-imunes ou queimados também têm riscos<sup>108</sup>. Os sinais e sintomas clínicos de infecção por *Rhodotorula* não são específicos, e variam de sutis e leves a severos, incluindo choque séptico<sup>210</sup>.

Fungemia por *Rhodotorula* é a forma mais comum de infecção. Na maioria dos casos, está associada ao uso de cateteres intravasculares em pacientes que estão recebendo quimioterapia ou antimicrobianos a longo prazo<sup>2, 3, 10, 15, 25, 59, 108, 149, 152</sup>. A febre é a manifestação mais frequente associada com a fungemia. Além do uso de CVCs, que funcionariam como porta de entrada de *Rhodotorula* no organismo humano, causando assim fungemia, Lunardi et al. (2006) consideraram a hipótese deste fungo penetrar na corrente sanguínea através de uma ruptura da mucosa gastrointestinal, causada por drogas citotóxicas. As espécies de *Rhodotorula* estão presentes na flora gastrointestinal normal e o uso de antibióticos de amplo espectro pode contribuir para um crescimento excessivo deste fungo no trato gastrointestinal<sup>5</sup>.

Fatores predisponentes para infecções oportunistas incluem imunossupressão, uso de antibióticos/antifúngicos de amplo espectro e presença de dispositivos externos, tais como os CVCs<sup>2, 104</sup>. Embora o uso destes dispositivos seja o principal fator de risco para o desenvolvimento de

infecções oportunistas <sup>10, 149, 211</sup>, *Rhodotorula* tem sido implicada em vários casos de infecções oculares <sup>53, 181, 182, 185 – 188, 190, 192, 193</sup>, meningites <sup>21, 148, 158, 166, 189, 191, 200, 201, 212</sup>, peritonites <sup>7, 176 – 178, 195, 205</sup>, endocardites <sup>18</sup>, ventriculites <sup>6</sup>, infecções associadas ao câncer <sup>2, 3, 23</sup>, infecções associadas ao uso de CVCs e outros dispositivos de longa permanência <sup>3, 11, 14, 23, 25, 149, 152, 160, 164, 191</sup> e várias outras infecções sistêmicas <sup>16, 20, 22, 52, 154, 159, 165</sup>.

No entanto, é importante lembrar que em muitos casos, faltam evidências de que esta levedura seja responsável pelo processo patogênico. Em alguns casos, a base para considerar *Rhodotorula* como uma levedura patogênica é baseada na resolução da febre, acompanhada pelo desaparecimento da levedura da hemocultura, sem evidência clara de remoção do foco infeccioso. Tal evidência é sugestiva de que o isolado encontrado na hemocultura seja o agente etiológico da febre, porém isso não é definitivo <sup>37</sup>.

## 2.6 Diagnóstico e tratamento

Na maioria das infecções comprovadas, *Rhodotorula* é isolada a partir de um sítio estéril. Nesses casos, a decisão de atribuir um papel causal para *Rhodotorula* é relativamente simples, e o paciente deve ser tratado apropriadamente para uma infecção fúngica invasiva. Uma situação mais difícil é quando o organismo é isolado a partir de outros locais do corpo que podem ser colonizadas por *Rhodotorula*, especialmente na ausência de sinais ou

sintomas de infecção. Neste cenário, é necessário diferenciar a infecção verdadeira da colonização <sup>21</sup>.

Por causa da constante expansão do espectro dos patógenos fúngicos (incluindo as leveduras), o campo da micologia médica se tornou um campo de estudo extremamente desafiador em relação às infecções causadas por fungos oportunistas.

A identificação convencional das espécies e cepas de leveduras é baseada em características morfológicas, fisiológicas e bioquímicas. Para identificar seguramente as espécies, é necessário realizar de 50 – 100 testes fenotípicos. Este procedimento é trabalhoso, demorado (geralmente demora 3 semanas ou mais) e apenas uma pessoa experiente consegue interpretar adequadamente os resultados dos testes <sup>213</sup>. Além disso, identificações ambíguas podem ser obtidas devido à variabilidade das cepas.

A identificação convencional dos isolados de leveduras no laboratório clínico é baseada em vários painéis bioquímicos e enzimáticos disponíveis comercialmente. No entanto, algumas das desvantagens destes *kits* incluem: bases de dados limitados <sup>214, 215</sup> e ocorrência frequente de identificação errônea <sup>152, 216 – 221</sup>. As espécies de *Rhodotorula* crescem facilmente em hemoculturas e em todos os meios adequados para levedura, como Agar Sabouraud dextrose. Não há nenhum teste sorológico para diagnóstico disponível <sup>210</sup>.

Os métodos de diagnóstico moleculares possuem diversas vantagens em relação aos métodos convencionais baseados em características fenotípicas. Devido à sua alta especificidade e sensibilidade, estes métodos moleculares

deveriam ser usados rotineiramente nos laboratórios clínicos como um complemento das informações fornecidas pelos métodos convencionais e, sobretudo, ajudar no diagnóstico de casos duvidosos <sup>222</sup>.

A necessidade de terapia antifúngica para fungemia causada por *Rhodotorula* ainda é incerta. Conforme relatado por alguns autores, um número considerável de sobreviventes de fungemia por *Rhodotorula* não receberam tratamento com antifúngicos <sup>5, 10, 23, 25, 26</sup>.

As recomendações de tratamento para infecções por estes organismos menos comuns ainda não estão padronizadas, e a maioria dos relatos descrevem menos de 10 organismos e nem todos utilizam as padronizações e metodologias do NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards) <sup>25, 223 - 225</sup>, portanto se torna difícil avaliar o papel da terapia antifúngica nos pacientes com infecção pelo genus *Rhodotorula*. O manejo ideal dos pacientes com cateteres permanentes infectados com *Rhodotorula* não está bem definido. Há vários relatos que documentam a resolução da fungemia e da infecção pela remoção do cateter intravascular sem terapia antifúngica <sup>3, 10, 25, 108, 152</sup>. Por outro lado, vários relatos sugerem que somente a terapia antifúngica pode ser suficiente <sup>9, 10, 37, 108</sup>.

Não há padronização específica do teste de sensibilidade para leveduras do gênero *Rhodotorula*, mas devido às características partilhadas com o gênero *Cryptococcus*, ambos heterobasidiomicetos, têm sido testados através do protocolo proposto pelo NCCLS para *Cryptococcus neoformans* <sup>25, 27, 223, 224</sup>.

Apesar das limitações, a padronização proposta pelo NCCLS é considerada o método de referência para os testes de sensibilidade aos antifúngicos, devido à boa reprodutibilidade intra e interlaboratorial<sup>226 – 228</sup>.

O grupo europeu para teste de sensibilidade aos antifúngicos, EUCAST (European Committee for Antimicrobial Testing), propôs algumas modificações no teste de sensibilidade aos antifúngicos para leveduras em relação ao método de referência do NCCLS<sup>227, 228</sup>.

Dois estudos feitos por Cuenca-Estrella et al. (2002, 2003) demonstraram boa concordância entre os métodos NCCLS (1997, 2002) e EUCAST (2002), variando entre 92% e 96,8%, dependendo da combinação droga-levedura, além de reprodutibilidade interlaboratorial<sup>229 - 233</sup>.

Na tabela 3, temos em síntese os estudos feitos de entre 1998 e 2010, constando o autor, metodologia empregada, as espécies testadas, agentes antifúngicos e os respectivos CIMs ou resultados pelo método de disco difusão<sup>25, 27, 105 – 107, 109, 110, 123, 152, 160, 162, 164, 167, 198, 202, 203, 224, 234 – 238</sup>.

Todos os ensaios *in vitro* demonstraram que a anfotericina B tem a melhor atividade<sup>25, 27, 105, 107, 123, 152, 160, 162, 164, 198, 202, 203, 224, 234 – 237</sup>, com CIMs que variam entre 0.03 e 8 mg/L. Quando os isolados de *Rhodotorula* são testados pelos métodos do NCCLS<sup>232</sup>, os isolados são os mais suscetíveis à anfotericina B e flucitosina enquanto que os CIMs de fluconazol, caspofungina e micafungina são altos, representando então resistência a estes agentes, por isso é importante lembrar que *Rhodotorula spp.* é intrinsecamente resistente a equinocandinas e relativamente resistente à maioria dos azólicos, exceto isavuconazol<sup>27, 123, 130, 239</sup>. Recentemente, profilaxia ou tratamento com

fluconazol tem se mostrado um fator de risco para o desenvolvimento de fungemia por *Rhodotorula*, além da presença de CVC, alimentação parenteral, antibióticos de amplo espectro, neutropenia, e cirurgia <sup>5, 9, 19, 162</sup>. Assim como ocorre com o gênero *Candida*, os isolados de leveduras não-*Candida* que são resistentes ao fluconazol também exibem uma suscetibilidade diminuída ao voriconazol <sup>67</sup>, limitando assim o papel desta classe no tratamento de infecções fúngicas que quebra a cobertura dos agentes azólicos <sup>130</sup>. O papel dos agentes azólicos de espectro estendido ainda é incerto, pois carece de dados clínicos adicionais. Dos agentes azólicos de espectro estendido, ravuconazol é o agente mais potente *in vitro* contra leveduras do gênero *Rhodotorula* e talvez possa ser uma alternativa terapêutica no tratamento de infecções por *Rhodotorula* <sup>107</sup>.

Uma vez que infecções por *Rhodotorula* podem graves e fatais, provavelmente o melhor a ser feito é descontinuar o uso de CVCs, se possível, e tratar o paciente com anfotericina B <sup>210</sup>, com ou sem flucitosina. Apesar de a flucitosina ter excelente atividade *in vitro*, não deve ser utilizada para monoterapia <sup>104</sup>. A anfotericina B lipossomal deve ser considerada como opção de tratamento de infecções por *Rhodotorula*, devido à sua menor nefrotoxicidade quando comparada com a anfotericina B deoxicolato convencional, mantendo a mesma atividade antifúngica contra *Rhodotorula* spp. <sup>240</sup>. Alguns casos foram reportados na literatura, nos quais este antifúngico funcionou com êxito para a cura de vários tipos de infecções por *Rhodotorula* <sup>14, 16, 19, 209</sup>.

**TABELA 1:** Fungemias causadas por *Rhodotorula* (1962 – 2011) – 118 casos

Referência (Ano)	Agente	Doença de base
Louria (1960)	<i>Rhodotorula</i> spp.	ICC/Endocardite
Shelbourne (1962)	<i>Rhodotorula</i> spp.	DM/Endocardite
Louria (1967)	<i>Rhodotorula</i> spp.	Câncer de pele
Louria (1967)	<i>Rhodotorula</i> spp.	Câncer gástrico
Leeber (1969)	<i>Rhodotorula</i> spp.	COR
Pien (1980)	<i>R. glutinis</i>	NPT
Pien (1980)	<i>Rhodotorula</i> spp.	IC/COR
Rusthoven (1984)	<i>Rhodotorula</i> spp.	LMA
Anaïssie (1989)	<i>R. mucilaginosa</i>	Melanoma
Anaïssie (1989)	<i>R. mucilaginosa</i>	LLA
Silva (1989)	<i>R. mucilaginosa</i>	NPT
Silva (1989)	<i>R. mucilaginosa</i>	NPT
Silva (1989)	<i>R. mucilaginosa</i>	NPT
Silva (1989)	<i>R. mucilaginosa</i>	NPT
Silva (1989)	<i>R. glutinis</i>	Câncer renal
Leibovitz (1991)	<i>R. minuta</i>	AIDS
Kiehn (1992)	<i>R. minuta</i>	Sarcoma
Kiehn (1992)	<i>R. mucilaginosa</i>	LLA
Kiehn (1992)	<i>R. mucilaginosa</i>	Câncer uterino
Kiehn (1992)	<i>R. mucilaginosa</i>	Doença de Crohn
Kiehn (1992)	<i>R. mucilaginosa</i>	LMA
Kiehn (1992)	<i>R. mucilaginosa</i>	Câncer ovariano
Kiehn (1992)	<i>R. mucilaginosa</i>	Linfoma
Kiehn (1992)	<i>R. mucilaginosa</i>	LMA
Kiehn (1992)	<i>R. mucilaginosa</i>	Anemia aplásica
Kiehn (1992)	<i>R. mucilaginosa</i>	LMC
Kiehn (1992)	<i>R. mucilaginosa</i>	LMA
Kiehn (1992)	<i>R. mucilaginosa</i>	Câncer metastático
Kiehn (1992)	<i>R. mucilaginosa</i>	Câncer ósseo
Kiehn (1992)	<i>R. mucilaginosa</i>	LMA
Kiehn (1992)	<i>R. mucilaginosa</i>	Câncer testicular
Kiehn (1992)	<i>R. mucilaginosa</i>	LLA
Kiehn (1992)	<i>R. mucilaginosa</i>	LLA
Kiehn (1992)	<i>R. mucilaginosa</i>	Síndrome de intestino curto
Kiehn (1992)	<i>R. mucilaginosa</i>	Sarcoma
Kiehn (1992)	<i>R. mucilaginosa</i>	Linfoma
Kiehn (1992)	<i>R. mucilaginosa</i>	Sarcoma de Kaposi
Kiehn (1992)	<i>R. mucilaginosa</i>	Câncer ósseo
Kiehn (1992)	<i>R. mucilaginosa</i>	Linfoma
Braun (1992)	<i>R. mucilaginosa</i>	NPT
Polo (1993)	<i>R. mucilaginosa</i>	AIDS

Marinova (1994)	<i>Rhodotorula</i> spp.	NPT
Sheu (1994)	<i>Rhodotorula</i> spp.	LMA
Goldani (1995)	<i>R. minuta</i>	AIDS
Walsh (1995)	<i>Rhodotorula</i> spp.	AIDS
Walsh (1995)	<i>Rhodotorula</i> spp.	AIDS
Walsh (1995)	<i>Rhodotorula</i> spp.	AIDS
Colombo (1997)	<i>R. glutinis</i>	LLA
Fanci (1997)	<i>Rhodotorula</i> spp.	LLA
Lui (1998)	<i>R. mucilaginosa</i>	AIDS
Ahmed (1999)	<i>R. mucilaginosa</i>	Adenocarcinoma/Carcinoma epidermóide
Papadogeorgakis (1999)	<i>R. mucilaginosa</i>	Câncer de cólon
Alliot (2000)	<i>R. glutinis</i>	Linfoma
Alliot (2000)	<i>R. mucilaginosa</i>	Tumor SNC
Kiraz (2000)	<i>R. mucilaginosa</i>	Linfoma
Paschou (2001)	<i>R. mucilaginosa</i>	Linfoma/NPT
Chung (2002)	<i>R. mucilaginosa</i>	LMA
Chung (2002)	<i>R. mucilaginosa</i>	LMA
Hsueh (2003)	<i>R. glutinis</i>	Tumor nasofaríngeo
Lo Re (2003)	<i>R. mucilaginosa</i>	Síndrome do intestino curto/NPT
Zaas (2003)	<i>R. mucilaginosa</i>	Transplante pulmonar
Zaas (2003)	<i>R. mucilaginosa</i>	AIDS
Zaas (2003)	<i>R. glutinis</i>	Tumor SNC/NPT
Zaas (2003)	<i>R. mucilaginosa</i>	NPT
Zaas (2003)	<i>R. mucilaginosa</i>	Não
Zaas (2003)	<i>R. mucilaginosa</i>	NPT
Zaas (2003)	<i>R. glutinis</i>	NPT
Zaas (2003)	<i>R. mucilaginosa</i>	NPT
Zaas (2003)	<i>R. mucilaginosa</i>	LLA
Zaas (2003)	<i>R. mucilaginosa</i>	Tumor SNC
Pasqualotto (2005)	<i>Rhodotorula</i> spp.	LMA
Pasqualotto (2005)	<i>Rhodotorula</i> spp.	Sarcoma de Ewing
Pasqualotto (2005)	<i>Rhodotorula</i> spp.	Câncer
Perniola (2006)	<i>R. mucilaginosa</i>	Prematuridade/FLU/BP
Perniola (2006)	<i>R. mucilaginosa</i>	Prematuridade/BP
Perniola (2006)	<i>R. mucilaginosa</i>	Prematuridade/FLU/BP
Perniola (2006)	<i>R. mucilaginosa</i>	Prematuridade/FLU
Lunardi (2006)	<i>R. mucilaginosa</i>	Leucemia/COR
Lunardi (2006)	<i>R. mucilaginosa</i>	Leucemia/TMO/COR
Lunardi (2006)	<i>R. mucilaginosa</i>	Sarcoma de Ewing
Lunardi (2006)	<i>R. mucilaginosa</i>	Câncer de intestino/NPT
Lunardi (2006)	<i>R. mucilaginosa</i>	Lipossarcoma
Lunardi (2006)	<i>R. mucilaginosa</i>	Tumor testicular
Lunardi (2006)	<i>R. mucilaginosa</i>	Leucemia/COR/Fusariose
Luckman (2007)	<i>R. mucilaginosa</i>	LMA
Neofytos (2007)	<i>R. mucilaginosa</i>	Anemia falciforme
Kofteridis (2007)	<i>R. glutinis</i>	BP



Kofteridis (2007)	<i>R. glutinis</i>	ATB de amplo espectro prévia
Pamidimukkala (2007)	<i>R. glutinis</i>	LES
Riedel (2008)	<i>R. glutinis</i>	Transplante de órgão sólido
Duboc de Almeida (2008)	<i>R. mucilaginosa</i>	LNH
Duboc de Almeida (2008)	<i>R. mucilaginosa</i>	Anemia aplásica
Duboc de Almeida (2008)	<i>R. mucilaginosa</i>	Neuroblastoma
Duboc de Almeida (2008)	<i>R. mucilaginosa</i>	Cirroze por HBV
Duboc de Almeida (2008)	<i>R. mucilaginosa</i>	LMA
Duboc de Almeida (2008)	<i>R. mucilaginosa</i>	Linfoma Burckitt
Duboc de Almeida (2008)	<i>R. mucilaginosa</i>	LNH
Duboc de Almeida (2008)	<i>R. mucilaginosa</i>	Linfoma Hodgkin
Duboc de Almeida (2008)	<i>R. mucilaginosa</i>	Não †
Duboc de Almeida (2008)	<i>R. mucilaginosa</i>	Anemia falciforme
Duboc de Almeida (2008)	<i>R. mucilaginosa</i>	Síndrome intestino curto
Duboc de Almeida (2008)	<i>R. mucilaginosa</i>	LNH
Duboc de Almeida (2008)	<i>R. mucilaginosa</i>	Linfoma Hodgkin
Duboc de Almeida (2008)	<i>R. mucilaginosa</i>	LLA
Duboc de Almeida (2008)	<i>R. mucilaginosa</i>	LNH
Duboc de Almeida (2008)	<i>R. mucilaginosa</i>	LMA
Duboc de Almeida (2008)	<i>R. mucilaginosa</i>	LMA
Duboc de Almeida (2008)	<i>R. mucilaginosa</i>	Linfoma Hodgkin
Duboc de Almeida (2008)	<i>R. mucilaginosa</i>	LMA
Duboc de Almeida (2008)	<i>R. mucilaginosa</i>	Hepatopatia congênita
Duboc de Almeida (2008)	<i>R. mucilaginosa</i>	Anemia aplásica
Duboc de Almeida (2008)	<i>R. mucilaginosa</i>	LMA

Duboc de Almeida (2008)	<i>R. mucilaginosa</i>	LNH
Duboc de Almeida (2008)	<i>R. mucilaginosa</i>	LNH intestinal
Duboc de Almeida (2008)	<i>R. mucilaginosa</i>	LNH
Pulvirenti (2010)	<i>R. glutinis</i>	DM/Cirrose hepática
Al-Obaid (2011)	<i>R. glutinis</i>	LLA
Mori (2011)	<i>R. mucilaginosa</i>	SMD/TMO

LLA – Leucemia linfocítica aguda; ATB – Antibioticoterapia; LMA – Leucemia mielóide aguda; LNH – Linfoma não-Hodgkin; TMO – Transplante de medula óssea; NPT – Nutrição parenteral total; LES – Lúpus eritematoso sistêmico; DM – Diabetes mellitus; LMC – Leucemia mielóide crônica; BP – Bacteremia prévia; SNC – Sistema nervoso central; FLU – Profilaxia com fluconazol; COR – Uso de corticoide; IC – Insuficiência cardíaca; AmB – Anfotericina B; SMD – Síndrome mielodisplásica; HBV – Vírus da hepatite B; + - Abscesso hepático por *S. aureus*

**TABELA 2:** Outras infecções causadas por *Rhodotorula* (1975 – 2011) – 38 casos

Referência (Ano)	Agente	Doença	Doença de base	Tratamento	Desfecho
Romano (1975)	<i>R. mucilaginosa</i>	Ceratite	Não	AT + NIS	Cura
Segal (1975)	<i>R. mucilaginosa</i>	Ceratite	Não	AT + NIS	Cura
Naveh (1975)	<i>R. mucilaginosa</i>	Endocardite	Não	5 - FC	Cura
Pore (1976)	<i>R. mucilaginosa</i>	Meningite	LLA	AmB	Óbito
Eisenberg (1983)	<i>R. mucilaginosa</i>	Peritonite	IRC	C + IPA	Cura + H
Eisenberg (1983)	<i>R. mucilaginosa</i>	Peritonite	Diabetes	C + IPA	Cura + H
Eisenberg (1983)	<i>R. mucilaginosa</i>	Peritonite	Não	C + IPA	Óbito
Gogate (1987)	<i>R. glutinis</i>	Hidrossalpinge	Não	ND	ND
Donald (1988)	<i>R. mucilaginosa</i>	Ventriculite	Meningioma	5 – FC	Cura
Pires (1990)	<i>R. mucilaginosa</i>	Infecção em cabelos	Não	ND	ND
Casolari (1992)	<i>R. glutinis</i>	Ceratite	Não	AT + AmB + 5 – FC	Cura
Gregory (1992)	<i>R. minuta</i>	Endoftalmite	Não	CET	Vitrectomia
Guerra (1992)	<i>R. glutinis</i>	Ceratite	ND	AmB + 5 – FC	Ceratoplastia
Pennington (1995)	<i>R. mucilaginosa</i>	Peritonite	IRC	C + AmB	Cura + H
Muralidhar (1995)	<i>R. mucilaginosa</i>	Dacriocistite	ND	MICO + NAT	Cura
Gyaurgieva (1996)	<i>R. mucilaginosa</i>	Meningite	AIDS	5 – FC	Cura
Huttova (1998)	<i>R. mucilaginosa</i>	Meningite	NEU	MICO	Cura
Ahmed (1998)	<i>R. mucilaginosa</i>	Meningite	AIDS	MICO	Óbito
Panda (1999)	<i>Rhodotorula</i> spp.	Infecção corneal	Não	AT	Cura
Pinna (2001)	<i>R. minuta</i>	Endoftalmite	HCV	AT + CET	Vitrectomia

Lanzafame (2001)	<i>R. glutinis</i>	Meningite	Não	AmB	Cura
Zoyoa (2001)	<i>R. mucilaginosa</i>	Peritonite	IRC	C + CET	Cura
Merkur (2002)	<i>R. mucilaginosa</i>	Endoftalmite	AIDS	AmB + AT	Enucleação
Cutrona (2002)	<i>R. minuta</i>	Sepse articulação quadril	ND	AmB + Bac	Reimplantação
Bawazeer (2003)	<i>Rhodotorula</i> spp.	Ceratite	Não	AT	Cura
Soylu (2004)	<i>Rhodotorula</i> spp.	Peritonite	Não	C + IPA	Cura + H
Lifshitz (2005)	<i>R. mucilaginosa</i>	Ceratite	Não	AmB + AT	Cura
Alothman (2006)	<i>Rhodotorula</i> spp.	Peritonite	TOS	C + AmB	Óbito
Kaur (2007)	<i>R. mucilaginosa</i>	Ulcerações orais	AIDS	FLU + ITRA	Cura
Pamidimukkala (2007)	<i>R. glutinis</i>	Meningoencefalite	Lúpus	-	Óbito
Thakur (2007)	<i>R. mucilaginosa</i>	Meningoencefalite	AIDS	AmB + 5 - FC	Óbito
Savini (2008)	<i>R. mucilaginosa</i>	Coxite crônica pós-operatória	AIDS + cirurgia	AmB	Cura
Goyal (2008)	<i>R. mucilaginosa</i>	Infecção óssea pós-operatória	Cirurgia	AmB	Enxerto ósseo
Baradkar e Kumar (2008)	<i>R. mucilaginosa</i>	Meningite	AIDS + TB	AmB	Cura
Shinde (2008)	<i>R. glutinis</i>	Meningite	AIDS	AmB	Cura
Cunha (2009)	<i>R. mucilaginosa</i>	Onicomiose	Não	ND	ND
Fourtounas (2009)	<i>R. mucilaginosa</i>	Peritonite	IRC	C + AmB	Cura
Fung (2009)	<i>R. mucilaginosa</i>	Linfadenite	AIDS/IRC	ITRA	Cura
Unal (2011)	<i>R. mucilaginosa</i>	Peritonite	IRC	C + AmB	Cura + H

ICC: Insuficiência cardíaca congestiva ; AT: Anfotericina B tópica; NIS: Nistatina; LLA: Leucemia linfocítica aguda; IRC: Insuficiência renal crônica; C: Remoção do cateter de Tenckoff; H: Hemodiálise; IPA: Anfotericina B intraperitoneal; 5 – FC: 5 – Flucitosina; NEU: Neuroblastoma; AmB: Anfotericina B; HCV: Hepatite C; TB: Tuberculose; ND: Não disponível; CET: Cetoconazol; MICO: Miconazol; NAT: Natamicina; FLU: Fluconazol; ITRA: Itraconazol; TOS: Transplante de órgão sólido; ATB: Antibioticoterapia; DM: Diabetes mellitus; Bac: Bacitracina

**Tabela 3** – Resumo de estudos sobre teste de susceptibilidade de *Rhodotorula* spp.

<i>Referência (Ano)</i>	<i>Metodologia</i>	<i>Espécies</i>	<i>Agentes antifúngicos</i>	<i>Intervalo CIM (mg/L)</i>
Espinell-Ingroff (1998)	NCCLS M27-A	<i>R. mucilaginosa</i> (5)	AmB	0.25 – 1
			FLU	0.5 - > 64
			ITRA	0.25 – 4
			VOR	0.25 – 4
Carrillo-Muñoz et al. (1999)	Sensititre YeastOne	<i>R. mucilaginosa</i> (1)	AmB	0.06
			5-FC	0.06
			FLU	≥256
			ITRA	0.125
			CETO	0.03
Galan-Sanchez et al. (1999)	Sensititre YeastOne	<i>R. mucilaginosa</i> (14), <i>R. glutinis</i> (13) e <i>R. minuta</i> (6)	AmB	0.125 – 0.5
			5-FC	0.06 – 0.25
			FLU	64 – 256
			ITRA	0.25 – 1
			CETO	0.125 – 0.25
Koc et al. (2000)	Etest	<i>Rhodotorula</i> spp. (3)	AmB	0.125 – 0.5
			FLU	0.25 – 16
			CETO	0.125 – 2

			ITRA	0.06 – 1
Garcia-Martos et al. (2001)	Sensititre YeastOne	<i>R. mucilaginosa</i> (3), <i>R. glutinis</i> (2)	AmB	0.03 – 0.5
			5-FC	0.06 – 0.25
			FLU	64 - > 256
			CETO	0.06 – 0.25
			ITRA	0.03 – 0.5
Zaas et al. (2003)	NCCLS M27-A	<i>R. mucilaginosa</i> (8), <i>R. glutinis</i> (2)	AmB	0.05 – 1
			5-FC	0.125 – 0.25
			FLU	32 - > 64
			ITRA	0.5 – 4
			VOR	1 - > 8
Hsueh et al. (2003)	Etest	<i>R. glutinis</i> (5)	AmB	0.125
			5-FC	0.06
			FLU	> 256
			CETO	0.25
			ITRA	0.5 – 8
Preney et al. (2003)	Etest	<i>R. mucilaginosa</i> (21), <i>R. glutinis</i> (9)	FLU	≥ 256
			ITRA	≥3 - ≥ 32
Serena et al. (2004)	M27-A2	<i>R. glutinis</i> (10)	AmB	0.12 – 0.5

			FLU	> 128
			ITRA	1 - > 16
			VORI	1 - 8
			RAV	0.06 - 0.5
Gomez-Lopez et al. (2005)	M27-A2	<i>R. mucilaginosa</i> (25), <i>R. glutinis</i> (4)	AmB	0.03 - 8
			5-FC	0.06 - > 64
			FLU	8 - > 64
			ITRA	0.06 - >8
			VORI	0.25 - 8
			RAV	0.03 - 8
Diekema et al. (2005)	M27 - A2 Etest	<i>R. glutinis</i> (29), <i>R. mucilaginosa</i> (24), <i>R. minuta</i> (5), <i>Rhodotorula</i> spp. (6)	AmB	0.5 - 2
			AmB (Etest)	0.12 - 8
			5 - FC	≤0.06 - 0.5
			CAS	8 - 16
			FLU	32 - ≥ 64
			ITRA	0.5 - 16
			POSA	0.5 - 16
			RAV	≤0.06 - 2
			VORI	0.25 - 16
Perniola (2006)	Sensititre YeastOne	<i>R. mucilaginosa</i> (4)	AmB	0.25



			FLU	> 256
			ITRA	2
			CETO	0.25
			VOR	2
			5 – FC	0.125
Neofytos (2007)	ND	<i>R. mucilaginosa</i> (1)	AmB	≤ 0.05
			CAS	≥ 16
			FLU	≥ 64
			VOR	≤ 2
Savini (2008)	Sensititre YeastOne	<i>R. mucilaginosa</i> (1)	FLU	> 256
			ITRA	> 16
			VOR	8
			AmB	0.25
			5 – FC	≤ 0.03
Riedel (2008)	Disco difusão – CLSI	<i>R. glutinis</i> (1)	VOR	S (≤ 0.06)
			FLU	R (ND)
Duboc de Almeida et al. (2008)	M27-A2	<i>R. mucilaginosa</i> (25)	AmB	0.5
			FLU	> 64
Pfaller et al. (2009)	CLSI M44 – A	<i>R. mucilaginosa</i> (61),	FLU	S (14,8 -44%)

		<i>R. glutinis</i> (37), <i>Rhodotorula</i> spp. (283)	VOR	R (50,4 – 82%) S (23 – 54,1%) R (39,5 – 68,9%)
Da Cunha (2009)	ATB Fungus 3 System	<i>R. mucilaginosa</i> (1)	5 – FC AmB FLU ITRA TER VOR	≤ 4 ≤ 0.5 ≥ 128 4 16 4
Fourtounas (2009)	ND	<i>R. mucilaginosa</i> (1)	AmB FLU CETO ITRA CAS VOR	0.125 256 0.064 2 32 0.5
Krzysciak et al. (2010)	ATB Fungus INT 2	<i>R. glutinis</i> (5), <i>R. minuta</i> (14), <i>R. mucilaginosa</i> (45)	5 – FC AmB FLU ITRA	0.5 – 2 0.5 – 1 2 - > 128 0.125 - > 4
Carrillo-Muñoz et al. (2010)	CLSI M44 – A2	<i>R. minuta</i> (2), <i>R.</i>	POSA	S (≤ 1)

		<i>mucilaginoso</i> (2)		
Lee et al. (2010)	CLSI M44 – A	<i>Rhodotorula spp.</i> (3)	FLU	R – 100%
			VOR	R – 66,7%
				S – 33,3%

---

AmB: Anfotericina B; FLU: Fluconazol; ITRA: Itraconazol; VOR: Voriconazol; 5-FC: 5 – Flucitosina; CETO: Cetoconazol; RAV: Ravuconazol; CAS: Caspofungina; POSA: Posaconazol; TER: Terbinafina; R: Resistente; S: Sensível; ND: Não disponível

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. **Vartivarian SE, Anaissie EJ, and Bodey JP.** Emerging pathogens in immunocompromised patients: classification, diagnosis and management. Clin. Infect. Dis. 1993; **17**:S487-91.
2. **Anaissie E, Bodey GP, Kantarijian H, RO J, Vartivarian SE, Hopfer R, Hoy J, Rolston K.** New spectrum of fungal infections in patients with cancer. Rev. Infect. Dis. 1989; **11**:369-78.
3. **Braun DK, Kauffman CA.** *Rhodotorula* fungaemia: a life-threatening complication of indwelling central venous catheters. Mycoses. 1992; **35**: 305 – 8.
4. **Chung JW, Kim BN, Kim YS.** Central venous catheter-related *Rhodotorula rubra* fungemia. J. Infect. Chemother. 2002; **8**:109-10.
5. **Lunardi LW, Aquino VA, Zimmerman RA, Goldani LZ.** Epidemiology and outcome of *Rhodotorula* fungemia in a tertiary care hospital. Clin. Infect. Dis. 2006; **43**: 746-752.
6. **Donald FE, Sharp JF, Firth JL, Crowley JL, Ispahani P.** *Rhodotorula rubra* ventriculitis. J. Infect. 1988; **16**:187-91.
7. **Eisenberg ES, Alpert BE, Weiss RA, Mittman N, Soeiro R.** *Rhodotorula rubra* in patients undergoing continuous peritoneal dialysis. Am J Med. 1983; **75**: 349-52.

8. **Fanci R, Pecile P, Martinez RL, Fabbri A, Nicoletti P.** Amphotericin B treatment of fungemia due to unusual pathogens in neutropenic patients: report of two cases. *J. Chemother.* 1997; **9**: 427-30.
9. **Goldani LZ, Craven DE, Sugar AM.** Central venous catheter infection with *Rhodotorula minuta* in a patient with AIDS taking suppressive doses of fluconazole. *J. Med. Vet. Mycol.* 1995; **33**:267-70.
10. **Kiehn TE, Gorey E, Brown AE, Edwards FF, Armstrong D.** Sepsis due to *Rhodotorula* related indwelling central venous catheters. *Clin. Infect. Dis.* 1992; **14**:841-6.
11. **Kiraz N, Gulbas Z, Akgun Y.** Case report: *Rhodotorula rubra* fungemia due to use of indwelling venous catheters. *Mycoses* 2000; **43**:209-10.
12. **Leeber DA, Scher I.** *Rhodotorula* fungemia presenting as "endotoxic" shock. *Arch. Intern. Med.* 1969; **123**:78-81.
13. **Leibovitz E, Rigaud M, Chandwani S, Kaul A, Greco MA, Pollack H, DiJohn D, Hanna B, Krasinski K.** Disseminated fungal infections in children infected with human immunodeficiency virus. *Pediatr. Infect. Dis.* 1991; **10**:888-94.
14. **Lo Re, Fishman NO, Nachamkin I.** Recurrent catheter-related *Rhodotorula rubra* infection. *Clin. Microbiol. Infect.* 2003; **9**:897-900.
15. **Louria DB, Greenberg SM, Molander DW.** Fungemia caused by certain nonpathogenic strains of the family *Cryptococcaceae*. *New Engl. J. Med.* 1960; **263**:1281-4.

16. **Lui AV, Turett GS, Karter DL, Bellman PC, Kislak JW.** Amphotericin B lipid complex in an AIDS patient with *Rhodotorula rubra* fungemia. Clin. Infect. Dis. 1998; **27**:892-3.
17. **Marinova I, Szabadosova V, Brandeburova O, Krcmery Jr V.** *Rhodotorula* spp. fungemia in a immunocompromised boy after neurosurgery succssefully treated with micanozole and 5-flucytosine: case report and review of the literature. Chemotherapy 1994; **40**:287-9.
18. **Naveh Y, Friedman A, Merzbach D, Hashman N.** Endocarditis caused by *Rhodotorula* successfully treated with 5-fluorocytosine. Br. Heart J. 1975; **37**:101-4.
19. **Petrocheilou-Paschou V, Prifti H, Kostis E, Papadimitriou C, Dimopoulos MA, Stamatelopoulos S.** *Rhodotorula* septicemia: case report and minireview. Clin. Microbiol. Infect. 2001; **7**:100-2.
20. **Pien FD, Thompson RL, Deye D, Roberts GD.** *Rhodotorula* septicemia: two cases and a review of the literature. Mayo Clin Proc. 1980; **55** (4): 258-60.
21. **Pore RS, Chen J.** Meningitis caused by *Rhodotorula*. Sabouraudia 1976; **14**: 331-5.
22. **Rusthoven JJ, Feld R, Tuffnell PG.** Systemic infection by *Rhodotorula* spp. in immunocompromised host. J. Infect. 1984; **8**:241-6.
23. **Samonis G, Anatoliotaki M, Apostolakou H, Maraki S, Mavroudis D, Georgoulis V.** Transient fungemia due to *Rhodotorula rubra* in a câncer patient: Case report and review of the literature. Infection 2001; **29**:173-6.

24. **Shelburne PF, Carey RJ.** *Rhodotorula* fungemia complicating staphylococcal endocarditis. J.A.M.A. 1962; **180**:38-42.
25. **Zaas AK, Boyce M, Schell W, Lodge BA, Miller JL, Perfect JR.** Risk of fungemia due to *Rhodotorula* and antifungal susceptibility testing of *Rhodotorula* isolates. J Clin Microbiol. 2003; **41**: 5233-3.
26. **Alliot C, Desablens B, Garidi R, Tabuteau S.** Opportunistic infection with *Rhodotorula* in cancer patients treated by chemotherapy. Two case reports. Clin. Oncol. 2000; **12**:115-7.
27. **Diekema DJ, Petroelje B, Messer SA, Hollis RJ, Pfaller MA.** Activities of available and investigational antifungal agents against *Rhodotorula* species. J Clin Microbiol. 2005; **43 (1)**: 476-8.
28. **Fell JW, Statzell-Tallman A.** *Rhodotorula* F.C. Harrisson. In: Kurtzman CP, Fell JW, editors: The Yeasts, a taxonomic study. New York: Elsevier; 1998. P. 800-27.
29. **Kwon-Chung KJ, Benett JE.** Infections due to *Trichosporon* and miscellaneous fungi. In: Kwon-Chung KJ, Benett JE, eds. *Medical mycology*. Philadelphia: Lea & Febiger; 1992. p. 768-82.
30. **Rippon JW.** The pathogenic fungi and pathogenic actinomycetes. Medical Mycology. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: W. B. Saunders; 1988. P. 148 – 52.
31. **Ratledge C.** Microbial oils and fats: an assessment of their commercial potential. Prog. Ind. Microbiol. 1982; **16**: 119-206.
32. **Ratledge C.** Biochemistry, stoichiometry, substrates and economics. In Single Cell Oil. (Ed.) R.S.Moreton. 1988; pp. 33-65. John Wiley and Sons. N.Y. USA.

33. **Evans CT & Ratledge C.** Biochemical activities during lipid accumulation in *Candida curvata*. *Lipids*. 1983; **18**: 630-635.
34. **Hoskins JA, Jack G, Peiris RGO, Starr OJ, Wade HE, Wright EC, Stern J.** Enzymatic control of phenylalanine in phenylketonurea. *Lancet*. 1980; **i(8165)**: 392-394.
35. **Ambrus CM, Ambrus JL, Horvatch C, Pedersen H, Sharma S, Kent C, Mirand E, Guthrie R, Paul T.** Phenylalanine depletion for the management of phenyl ketonurea: use of enzyme reactors with immobilized enzymes. *Science*. 1978; **201**: 837-839.
36. **Marusich WC, Jensen RA, Zamir LO.** Induction of Lphenyl alanine ammonia lyase during utilisation of phenylalanine as a carbon or nitrogen source in *Rhodotorula glutinis*. *J. Bact.* 1981; **127**: 1529-1537.
37. **Hazen KC.** New and emerging yeast pathogens. *Clin Microbiol Rev.* 1995; **8 (4)**: 462 – 78.
38. **Maeder M, Vogt PR, Shaer G, von Graevenitz A, Gunthard HF.** Aortic homograft endocarditis caused by *Rhodotorula mucilaginosa*. *Infection*. 2003; **31 (3)**: 181-3.
39. **Thanos L, Mylona S, Kokkinaki A, Pomoni M, Tsiouris S, Batakis N.** Multifocal skeletal tuberculosis with *Rhodotorula minuta* co-infection. *Scand. J. Infect. Dis.* 2006; **38 (4)**: 309-11.
40. **Bennett JE.** Searching for the yeast connection. *N. Engl. J. Med.* 1990; **323**: 1766-7.



41. **Fell JW, Statzell-Tallman MJ, Lutz MJ, Kurtzman CP.** Partial rRNA sequences in marine yeasts: a model for identification of marine eukaryotes. *Mol. Mar. Biol. Biotechnol.* 1992; **1 (3)**: 175-86.
42. **Warren NG, Hazen KC.** *Candida*, *Cryptococcus* and other yeasts of medical importance. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH, editors. *Manual of clinical Microbiology*. 7<sup>th</sup> ed. EUA: ASM Press; 1999. p. 1184-99.
43. **Freydiere AM, Guinet R, Boiron P.** Yeast identification in the clinical microbiology laboratory: phenotypical methods. *Med Mycology*. 2001; 39 (1): 9 – 33.
44. **Hasegawa T, Banno I.** Studies on the genus *Rhodotorula* (III). On the nitrate utilization of *Rhodotorula*. *J. Ferment. Technol. (Japan)*. 1958; **36**: 403-6.
45. **Yamazaki M, Komagata K.** Taxonomic significance of electrophoretic comparison of enzymes in the genera *Rhodotorula* and *Rhodospiridium*. *Int. J. Syst. Bacteriol.* 1981; **31 (3)**: 361 – 81.
46. **Hamamoto M, Sugiyama J, Goto S, Komagata K.** Numerical taxonomy based on the electrophoretic mobility of enzymes in the genera *Rhodospiridium*, *Cystofilobasidium* and *Rhodotorula*. *J. Gen. Appl. Microbiol.* 1986<sup>1</sup>; **32**: 89 – 99.
47. **Hamamoto M, Sugiyama J, Komagata K.** DNA base composition of strains in the genera *Rhodospiridium*, *Cystofilobasidium* and *Rhodotorula* determined by reversed-phase high-performance liquid chromatography. *J. Gen. Appl. Microbiol.* 1986<sup>2</sup>; **32**: 215-23.

48. **Hamamoto MJ, Sugiyama J, Komagata K.** DNA – DNA reassociation studies of strains in the genera *Rhodosporidium* and *Rhodotorula*. J. Gen. Appl. Microbiol. 1987; **33**: 57 – 73.
49. **Vancanneyt M, Coopman R, Tytgat R, Berny JF, Hennebert GL, Kersters K.** A taxonomic study of the basidiomycetous yeast genera *Rhodosporidium* Banno and *Rhodotorula* Harrison based on whole-cell protein patterns, DNA base composition and coenzyme Q types. J. Gen. Appl. Microbiol. 1992; **38**: 363 – 77.
50. **Sampaio JP, Gadanho M, Santos S, Duarte FL, Pais C, Fonseca A, Fell JW.** Polyphasic taxonomy of the basidiomycetous yeast genus *Rhodosporidium*: *Rhodosporidium kratochvilovae* and related anamorphic species. Int. J. Syst. Evol. Microbiol. 2001; **51 (2)**: 687 – 97.
51. **Gadanho M, Sampaio JP.** Polyphasic taxonomy of the basidiomycetous yeast genus *Rhodotorula*: *Rh. glutinis* sensu stricto and *Rh. dairenensis* comb. nov. FEMS Yeast Res. 2002; **2 (1)**: 47 – 58.
52. **Cutrona AF, Shah M, Himes MS, Miladore MA.** *Rhodotorula minuta*: an unusual fungal infection in hip-joint prosthesis. Am. J. Opthop. 2002; **31 (3)**: 137 – 40.
53. **Pinna A, Carta F, Zanetti S, Sanna S, Sechi LA.** Endogenous *Rhodotorula minuta* and *Candida albicans* endophthalmitis in na injecting drug user. Br. J. Ophthalmol. 2001; **85 (6)**: 759.
54. **de Hoog GS, Guarro J, Gene J, Figuera MJ.** *Atlas of clinical fungi*. 2nd edition. Centralbureau Voor Fchimmelcultures; 2000.

55. **Centeno S, Machado S.** Assessment of airborne mycoflora in critical areas of the Principal Hospital of Cumana, state of Sucre, Venezuela. *Inv Clin.* 2004; **45 (2)**: 137-44.
56. **Hoffmann KK, Weber DJ, Rutala WA.** Pseudoepidemic of *Rhodotorula rubra* in patients undergoing fiberoptic bronchoscopy. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1989; **10 (11)**: 511-4.
57. **Whitlock WL, Dietrich RA, Steimke EH, Tenholder MF.** *Rhodotorula rubra* contamination in fiberoptic bronchoscopy. *Chest.* 1992; **102 (5)**: 1516-9.
58. **Hagan ME, Klotz SA, Bartholomew W, Potter L, Nelson M.** A pseudoepidemic of *Rhodotorula rubra*: a marker for microbial contamination of the bronchoscope. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1995; **16 (12)**: 727-8.
59. **Louria DB, Blewins A, Armstrong D, Burdich R, Liberman P.** Fungemia caused by "nonpathogenic" yeasts. *Arch Intern Med.* 1967; **119**: 247-52.
60. **Arvanitidou M, Kanellou K, Constantinides TC, Katsouyannopoulos V.** The occurrence of fungi in hospital and community potable waters. *Lett Appl Microbiol.* 1999; **29 (2)**: 81-4.
61. **Nagahama T, Makiko H, Horikoshi K.** *Rhodotorula pacifica* sp.nov., a novel yeast species from sediment collected on the deep-sea floor of the north-west Pacific Ocean. *International journal of systematic and evolutionary microbiology.* 2006; **56**: 295-99.
62. **Goulev WI, Scorzetti G.** *Rhodotorula rosulata* sp.nov., *Rhodotorula silvestris* sp.nov. and *Rhodotorula straminea* sp.nov., novel myo-inositol-

assimilating yeast species in the Microbotryomycetes. International journal of systematic and evolutionary microbiology. 2009; **60**: 2501.

63. **Libkind D, Sampaio JP, van Broock M.** Cystobasidiomycetes yeasts from Patagonia (Argentina): description of *Rhodororula meli* sp.nov. from glacial meltwater. International journal of systematic and evolutionary microbiology. 2010; **60**: 2251-56.

64. **Huang CH, Lee FL, Tien CJ, Hsieh PW.** *Rhodotorula taiwanensis* sp.nov., a novel yeast species from a plant in Taiwan. Antonie van Leeuwenhoek. 2011; **99**: 297-302.

65. **Silva V, Zepeda G, Rybak ME, Febre N.** Yeast carriage on the hands of Medicine students. Rev Iberoam Micol. 2003; **20 (2)**: 41-5.

66. **Mendes JF, Nascente PS, Santin R, Feijó AM, Bueno MEN, Lund RG, Meireles MCA.** Isolamento de *Rhodotorula* sp. de mãos de profissionais da saúde. XVII Congresso de Iniciação Científica; X Encontro de Pós-Graduação. Resumo. 2008.

67. **Pfaller MA, Diekema DJ, Gibbs DI, Newell VA, Meis JF, Gould IM, Fu W, Colombo AL, Rodriguez-Noriega E, Global Antifungal Surveillance Study.** Results from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance study, 1997 to 2005: a 8.5-year analysis of susceptibilities of *Candida* species and other yeast species to fluconazole and voriconazole determined by CLSI standardized disk diffusion testing. J Clin Microbiol. 2007; **45 (6)**: 1735-45.

68. **Ekendahl S, O'Neill AM, Thomsson E, Pedersen K.** Characterisation of yeasts isolated from deep igneous rock aquifers of the Fennoscandian Shield. Microb Ecol. 2003; **46 (4)**: 416-28.

69. **Libkind D, Brizzio S, van Broock M.** *Rhodotorula mucilaginosa*, a carotenoid producing yeast strain from a Patagonian high-altitude lake. *Folia Microbiol (Praha)*. 2004; **49** (1): 19 – 25.
70. **Pavlova K, Grigorova D, Hristozova T, Angelov A.** Yeast strains from Livingston Island, Antarctica. *Folia Microbiol (Praha)*. 2001; **46** (5): 397 – 401.
71. **Butinar L, Santos S, Spencer-Martins I, Oren A, Gunde-Cimerman N.** Yeast diversity in hypersaline habitats. *FEMS Microbiol Lett*. 2005; **244** (2): 229-34.
72. **Hagler AN and Mendonça-Hagler LC.** Yeasts from marine and estuarine waters with different levels of pollution in the state of Rio de Janeiro, Brazil. *Appl. Environ. Microbiol.* 1981; **41** (1): 173-178.
73. **Meyers SP, Ahearn DG.** Implications of yeasts and yeast-like fungi in marine Process. Veröff. Inst. Meeresforsch. Bremerhaven. Suppl. 1974; **5**: 321-338.
74. **Tournas VH, Heeres J, Burgess L.** Moulds and yeasts in fruit salads and fruit juices. *Food. Microbiol.* 2006; **23** (7): 684 – 8.
75. **Venturini ME, Oria R, Blanco D.** Microflora of two varieties of sweet cherries: Burlat and Sweetheart. *Food Microbiol.* 2002; **19** (1): 15 – 21.
76. **Las Heras-Vazquez FJ, Mingorance-Cazorla L, Clemente-Jimenez JM, Rodriguez-Vico F.** Identification of yeast species from orange fruit and juice by RFLP and sequence analysis of the 5.8S rRNA gene and the two internal transcribed spacers. *FEMS Yeast Res.* 2003; **3**(1): 3-9.

77. **Deak T, Beuchat L.** Handbook of Food Spoilage Yeasts. CRC, Boca Raton, 1996.
78. **Fleet GH.** Yeasts in fruit and fruit products. In Yeasts in Food. Beneficial and Detrimental Aspects. **Boekhout T and Robert V. (Eds.)**, Behr, Hamburg, 2003; p. 267.
79. **Senses-Ergul S, Agoston R, Belák A, Deák T.** Characterization of some yeasts isolated from foods by traditional and molecular tests. *Int. J. Food Microbiol.* 2006; **108(1)**: 120-4.
80. **Welthagen JJ, Viljoen BC.** The isolation and identification of yeasts obtained during the manufacture and ripening of Cheddar cheese. *Food Microbiol.* 1999; **16**: 63 – 73.
81. **Viljoen BC, Greyling T.** Yeasts associated with Cheddar and Gouda making. *Int. J. Food Microbiol.* 1995; **28 (1)**: 79 – 88.
82. **Gardini F, Suzzi G, Lombardi A, Galgano F, Crudele MA, Andrighetto C, Schirone M, Tofalo R.** A survey of yeasts in traditional sausages of southern Italy. *FEMS Yeast Res.* 2001; **1(2)**: 161-7.
83. **Kajikazawa T, Sugita T, Takashima M, Nishikawa A.** Detection of pathogenic yeasts from processed fresh edible sea urchins sold in a fish market. *Nihon Ishinkin Gakkai Zasshi.* 2007; **48(4)**: 169-72.
84. **Eklund MW, Spinelli J, Miyauchi D, Groninger H.** Characteristics of yeasts isolated from Pacific crab meat. *Appl Microbiol.* 1965; **13(6)**: 985-90.
85. **Callon C, Duthoit F, Delbès C, Ferrand M, Le Frileux Y, De Crémoux R, Montel MC.** Stability of microbial communities in goat milk during

a lactation year: molecular approaches. Syst Appl Microbiol. 2007; **30(7)**: 547-60.

86. **Libkind D, Brizzio S, Ruffini A, Gadanho M, van Broock M, Paulo Sampaio J.** Molecular characterization of carotenogenic yeasts from aquatic environments in Patagonia, Argentina. Antonie Van Leeuwenhoek. 2003; **84 (4)**: 313 – 22.

87. **Trindade RC, Resende MA, Silva CM, Rosa CA.** Yeasts associated with fresh and frozen pulps of Brazilian tropical fruits. Syst Appl Microbiol. 2002; **25 (2)**: 294-300.

88. **de Azeredo LA, Gomes EA, Mendonça-Hagler LC, Hagler NA.** Yeast communities associated with sugarcane in Campos, Rio de Janeiro, Brazil. Int Microbiol. 1998; **1 (3)**: 205-8.

89. **Mok WY, Luizao RC, do Socorro Barreto da Silva M, Teixeira MF, Muniz EG.** Ecology of pathogenic yeasts in Amazonian soil. Appl Environ Microbiol. 1984; **47 (2)**: 390-4.

90. **Pagnocca FG, Mendonça-Hagler LC, Hagler AN.** Yeasts associated with the white shrimp *Penaeus schmitti*, sediment, and water of Sepetiba Bay, Rio de Janeiro, Brazil. Yeast. 1989; **5 Spec No**: S479-83.

91. **de Barros MG, Queiroz LA, Cavalcanti MAQ.** Fungos isolados do ar e do piso de ambientes fechados do Hospital Escola da Universidade Federal de Pernambuco, Recife. Bol Micol. 1990; **5 (1/2)**: 69-72.

92. **Bai M, Qing M, Guo Z, Zhang Y, Chen X, Bao Q, Zhang H, Sun TS.** Occurrence and dominance of yeast species in naturally fermented milk from the Tibetan Plateau of China. Can J Microbiol. 2010; **56 (9)**: 707-14.

93. **Fleet GH, Balia R.** The public health and probiotic significance of yeasts in foods and beverages. In: *Yeast in Food and Beverages*, **Querol A and Fleet GH.** (Eds.), Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 2006, p. 381.
94. **Tomsíková A.** Risk of fungal infection from foods, particularly in immunocompromised patients. *Epidemiol Mikrobiol Imunol.* 2002; **51(2)**: 78-81.
95. **Staib F, Mishra SK, Tompak B, Grosse G, Abel T, Blisse A, Folkens U, Fröhlich B.** Pathogenic yeast-like fungi in meat products. *Zentralbl Bakteriol A.* 1980; **248(3)**: 422-9.
96. **Radosavljevic M, Koenig H, Letscher-Bru V, Waller J, Maloisel F, Lioure B, Herbrecht R.** *Candida catenulata* fungemia in a cancer patient. *J Clin Microbiol.* 1999; **37(2)**: 475-7.
97. **Bouakline A, Lacroix C, Roux N, Gangneux JP, Derouin F.** Fungal contamination of food in hematology units. *J Clin Microbiol.* 2000; **38(11)**: 4272-3.
98. **Lonc E, Klaus A, Kiewra D.** Co-occurrence of parasites sensu lato in alimentary tract of patients hospitalised in lower Silesia. *Wiad Parazytol.* 2000; **46(3)**: 409-10.
99. **Silva JO, Franceschini SA, Lavrador MA, Candido RC.** Performance of selective and differential media in the primary isolation of yeasts from different biological samples. *Mycopathologia.* 2004; **157(1)**: 29-36.
100. **Van Uden N.** Intestinal yeasts of man and domestic animals. *Proc. 6th Int. Congress Trop. Med. Malar.* 1958; p. 612.



101. **Strausbaugh LJ, Sewell DL, Ward TT, Pfaller MA, Heitzman T, Tjoelker R.** High frequency of yeast carriage on hands of hospital personnel. *J Clin Microbiol.* 1994; **32(9)**: 2299-300.
102. **Strausbaugh LJ, Sewell DL, Tjoelker RC, Heitzman T, Webster T, Ward TT, Pfaller MA.** Comparison of three methods for recovery of yeasts from hands of health-care workers. *J Clin Microbiol.* 1996; **34(2)**: 471-3.
103. **Rose HD, Kurup VP.** Colonization of hospitalized patients with yeast-like organisms. *Sabouraudia.* 1977; **15(3)**: 251-6.
104. **Pfaller MA, Diekema DJ.** Rare and emerging opportunistic fungal pathogens: concern for resistance beyond *Candida albicans* and *Aspergillus fumigatus*. *J. Clin. Microbiol.* 2004; **42 (10)**: 4419 – 31.
105. **Galan-Sanchez F, Garcia-Martos P, Rodriguez-Ramos C, Marin-Casanova P, Mira-Gutierrez J.** Microbiological characteristics and susceptibility patterns of strains of *Rhodotorula* isolated from clinical samples. *Mycopathologia.* 1999; **145**: 109-112.
106. **Preney L, Tfungheraud M, Guiguen C, Gangneux JP.** Experimental evaluation of antifungal and antiseptic agents against *Rhodotorula* spp. *Mycoses.* 2003; **46**: 492-495.
107. **Gomez-Lopez A, Mellado E, Rodriguez-Tudela JL, Cuenca-Estrella M.** Susceptibility profile of 29 isolates *Rhodotorula* spp. and literature review. *Journal of antimicrobial and chemotherapy.* 2005; **55(3)**: 312-316.
108. **Tuon FF, Costa SF.** *Rhodotorula* infection. A systematic review of 128 cases from literature. *Revista Iberoamericana de Micologia.* 2008; **25**: 135 – 140.

109. **Pfaller MA, Diekema DJ, Gibbs DL, Newell VA, Bijie H, Dzierzanowska D, Klimko NN, Letscher-Bru V, Lisalova M, Muehlethaler K, Rennison C, Zaidi M, Global Antifungal Surveillance Group.** Results from the ARTEMIS DISK global antifungal surveillance study, 1997 to 2007: 10.5-year analysis of susceptibilities of noncandidal yeast species to fluconazole and voriconazole determined by CLSI standardized disk diffusion testing. *J. Clin. Microbiol.* 2009; **47 (1)**: 117–23.
110. **Lee MK, Yong D, Kim M, Kim MN, Lee K.** Species distribution and antifungal susceptibilities of yeasts clinical isolates from three hospitals in Korea, 2001 to 2007. *Korean J Lab Med.* 2010; **30(4)**: 364-72.
111. **Beemer AM, Schneerson-Porat S, Kuttin ES.** *Rhodotorula mucilaginosa* dermatitis on feathered parts of chickens: an epizootic on a poultry farm. *Avian Diseases.* 1970; **14**: 234 – 239.
112. **Page RK, Fletcher OJ, Eidson CS, Michaels GE.** Dermatitis produced by *Rhodotorula glutinis* in broiler-age chickens. *Avian Diseases.* 1976; **20**: 416 – 421.
113. **Aruo SK.** Necrotizing cutaneous rhodotorulosis in chickens in Uganda. *Avian Diseases.* 1980; **24**: 1038 – 1043.
114. **Monga DP, Garg DN.** Ovine Pulmonary Infection caused by *Rhodotorula rubra*. *Mycoses.* 1980; **23(4)**: 208 – 211.
115. **Buck JD.** Occurrence of human-associated yeasts in the feces and pool water of captive bottlenosed dolphins (*Tursiops truncatus*). *Journal of Wildlife Diseases.* 1980; **16**: 141 – 149.

116. **Ross SS, Morris EO.** An investigation of the yeast flora of marine fish from Scottish coastal waters and a fishing ground off Iceland. *Journal of Applied Bacteriology*. 1965; **28**: 224 – 234.
117. **Bruce J, Morris EO.** Psychrophilic yeasts isolated from marine fish. *Antonie van Leeuwenhoek*. 1973; **39**: 331 – 339.
118. **Shotts EB Jr, Albert TF, Wooley RE, Brown J.** Microflora associated with the skin of the bowhead whale (*Balaena mysticetus*). *Journal of Wildlife Diseases*. 1990; **26**: 351 – 359.
119. **Cafarchia C, Camarda A, Romito D, Campolo M, Quaglia NC, Tullio D, Otranto D.** Occurrence of yeasts in cloacae of migratory birds. *Mycopathologia*. 2006; **161**: 229 – 234.
120. **Garcia ME, Lanzarot P, Lopez-Rodas V, Costas E, Blanco JL.** Fungal flora in the trachea of birds from a wildlife rehabilitation centre in Spain. *Veterinari Medicina*. 2007; **52**: 464 – 470.
121. **Kostka VM, Hoffmann L, Balks E, Wimmershof N, Eskens U.** Review of the literature and investigations on the prevalence and consequences of yeasts in reptiles. *Veterinary Record*. 1997; **140**: 282 – 287.
122. **Alvarez-Perez S, Mateos A, Dominguez L, Martinez-Nevaldo E, Blanco JL, Garcia ME.** Isolation of *Rhodotorula mucilaginosa* from skin lesions in a Southern sea lion (*Otaria flavescens*): a case report. *Veterinari Medicina*. 2010; **55 (6)**: 297 – 301.
123. **Serena C, Pastor FJ, Ortoneda M, Capilla J, Nolard N, Guarro J.** *In vitro* antifungal susceptibilities of uncommon basidiomycetous yeasts. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2004; **48**: 2724 – 2726.

124. **Montali RJ, Bush M, Strandberg JD, Janssen DL, Boness DJ, Whitla JC.** Cyclic dermatitis associated with *Fusarium* sp. infection in pinnipeds. Journal of the American Veterinary Medical Association. 1981; **179**: 1198 – 1202.
125. **Frasca S Jr, Dunn JL, Cooke JC, Buck JD.** Mycotic dermatitis in an Atlantic white-sided dolphin, a pygmy sperm whale, and two harbor seals. Journal of the American Veterinary Medical Association. 1996; **208**: 727-729.
126. **Dunn JL, Buck JD, Spotte S.** Candidiasis in captive pinnipeds. Journal of the American Veterinary Association. 1984; **185**: 1328-1330.
127. **Guillot J, Petit T, Degorce-Rubiales F, Gueho E, Chermette R.** Dermatitis caused by *Malassezia pachydermatis* in a California sea lion (*Zalophus californianus*). Veterinary Record. 1998; **142**: 311-312.
128. **Nakagaki K, Hata K, Iwata E, Takeo K.** *Malassezia pachydermatis* isolated from a South American sea lion (*Otaria byronia*) with dermatitis. Journal of Veterinary Medical Science. 2000; **62**: 901-903.
129. **Pollock CG, Rohrbach B, Ramsay EC.** Fungal dermatitis in captive pinnipeds. Journal of Zoo and Wildlife Medicine. 2000; **31**: 374-378.
130. **Henry DI, Richard FD.** Indigenous and pathogenic microorganisms of humans. In: Manual of Clinical Microbiology, ed. Albert B, 5<sup>th</sup> ed., pp. 2-14. American Society for Microbiology, Washington, DC, 1991.
131. **Kadota K, Uchida K, Nagatomo T, Goto Y, Shinjo T, Hasegawa T, Ogawa H, Yamaguchi R, Tateyama S.** Granulomatous epididymitis related to *Rhodotorula glutinis* infection in a dog. Veterinary pathology. 1995; **32**: 716-718.

132. **Bourdeau P, Hubert H, Magnol JP.** Suspicion de dermatomycose à *Rhodotorula mucilaginosa* chez un chat infecté par le FeIV et le FIV. Recueil de médecine vétérinaire. 1992; **Fevrier**: 91 – 5.
133. **Costa EO, Gandra CR, Pires MF, Coutinho SD, Castilho W, Teixeira CM.** Survey of bovine mycotic mastites in dairy herds in the State of São Paulo, Brazil. Mycopathologia. 1993; **124 (1)**: 13-17.
134. **Costa EO.** Importância econômica da mastite infecciosa bovina. Revista da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo. 1991; **1**: 21-26.
135. **Chahota R, Katoch R, Mahajan A, Verma S.** Clinical bovine mastites caused by *Geotrichum candidum*. Veterinarski Arhiv. 2001; **71 (4)**: 197-201.
136. **Crawshaw WM, MacDonald NR, Duncan G.** Outbreak of *Candida rugosa* mastitis in dairy herd after intramammary antibiotic treatment. Veterinary Records. 2005; **156**: 812-813.
137. **Kuo CC, Chang CH.** Isolation of yeasts from mastitis milk of dairy cattle. Journal of Chinese Society of Veterinary Science. 1993; **19**: 221-227.
138. **Lagneau PE, Lebtahi K, Swinne D.** Isolation of yeasts from bovine milk in Belgium. Mycopathologia. 1996; **135**: 99-102.
139. **Krukowski H, Tietze M, Majewski T, Rozanski P.** Survey of yeast mastitis in dairy herds of small-type farms in the Lublin region, Poland. Mycopathologia. 2000; **150**: 5-7.

140. **Amaral RC, Ibanez JF, Mamizuka EM, Gambale W, de Paula CR, Larsson CE.** Microbiota indígena do meato acústico externo de gatos hípidos. *Ciência Rural*, Santa Maria. 1998; **28 (3)**: 4441-4445.
141. **Duarte ER, Resende JCP, Rosa CA, Hamdan JS.** Prevalence of yeasts and mycelial fungi in bovine parasitic otitis in the State of Minas Gerais, Brazil. *Journal of veterinary medicine*. 2001; **48**: 631-635.
142. **Brotto TL, Andrade MCR, Gonçalves MAB, Gimenis F, Pina A.** Identification of fungi microflora in the ear conducts of rhesus macaques (*Macaca mulatta*) kept in captivity. 2005; **42 (6)**: 459-464.
143. **Gallo MG, Cabeli P, Vidotto V.** Sulla presenza di lieviti patogeni nelle feci di Colombo terraiolo nella città di Torino. *Parassitologia*. 1989; **31**: 207-212.
144. **Costa AKF, Sidrim JJC, Cordeiro RA, Brilhante RSN, Monteiro AJ, Rocha MFG.** Urban pigeons (*Columba livia*) as a potential source of pathogenic yeasts: a focus on antifungal susceptibility of *Cryptococcus* strains in Northeast Brazil. *Mycopathologia*. 2010; **169**: 207-213.
145. **Lord ATK, Mohandas K, Somanath S, Ambu S.** Multidrug resistant yeasts in synanthropic wild birds. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*. 2010; **9**: 11.
146. **Melville PA, Cogliati B, Mangiaterra MBBCD, Peres MR, Moura SCA, Matsuda L, Kim A, Benites NB.** Determinação da microbiota presente na cloaca e orofaringe de avestruzes (*Struthio camelus*) clinicamente sadios. *Ciência Rural*. 2004; **34 (6)**: 1871 – 6.

147. **Shokri H, Khosravi A, Sharifzadeh A, Tootian Z.** Isolation and identification of yeast flora from genital tract in healthy camels (*Camelus dromedarius*). *Veterinary microbiology*. 2010; **144 (1-2)**: 183-186.
148. **Gyaurgieva OH, Bogomolova TS, Gorshlova GI.** Meningitis caused by *Rhodotorula rubra* in an HIV-infected patient. *J. Me. Vet. Mycol.* 1996; **34**: 357 – 9.
149. **Tuon FF, Duboc de Almeida GM, Costa SF.** Central venous cateter-associated fungemia due to *Rhodotorula* spp. – A systematic review. *Med. Mycol.* 2007; **45**: 441 – 7.
150. **Gaytan-Martinez J, Mateos-Garcia E, Sanchez-Cortes E, Gonzales-Llaven J, Casanova-Cardiel LJ, Fuentes-Allen JL.** Microbiological findings in febrile neutropenia. *Arch. Med. Res.* 2000; **31**: 388 – 392.
151. **Nucci M, Pulcheri W, Spector N, Bueno AP, Bacha PC, Caiuby MJ, Derossi A, Costa R, Morais JC, de Oliveira HP.** Fungal infections in neutropenic patients. A 8-year prospective study. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo.* 1995; **37**: 397 – 406.
152. **Duboc de Almeida GM, Costa SF, Melhem M, Motta AL, Szesz MW, Miyashita F, Pierrotti LC, Rossi F, Burattini MN.** *Rhodotorula* spp. Isolated from blood cultures: clinical and microbiological aspects. *Med. Mycol.* 2008; **46 (6)**: 547 – 56.
153. **Silva J, Runco de Laborda R, Almendro G, Salim R.** *Rhodotorula glutinis* and *R. rubra*: agentes of opportunistic mycoses in man. 1989; **4 (3)**: 171 – 4.

154. **Polo R.** Disseminated *Rhodotorula rubra* infection in an HIV-infected drug abuser. Eur. J. Med. 2. 1993; **2 (4)**: 252 - 3.
155. **Sheu MJ, Wang CC, Wang CC, Shi WJ, Chu ML.** *Rhodotorula* septicemia: report of a case. J. Formos. Med. Assoc. 1994; **93 (7)**: 645 – 7.
156. **Walsh TJ, Gonzalez C, Roilides E, Mueller BU, Ali N, Lewis LL, Whitcomb TO, Marshall DJ, Pizzo PA.** Fungemia in children infected with the human immunodeficiency virus: new epidemiologic patterns, emerging pathogens, and improved outcome with antifungal therapy. Clin. Infect. Dis. 1995; **20 (4)**: 900 – 6.
157. **Colombo AL, Dantas LS, Abramczyk ML, Cypriano M, Fischman O, Lazzetti AV, Petrilli AS, Selijan MP.** *Rhodotorula glutinis* fungemia: a case report and literature review. Braz. J. Infect. Dis. 1997; **1 (4)**: 204 – 7.
158. **Ahmed A, Aggarwal M, Chiu R, Ramratnam B, Rinaldi M, Flanigan TP.** A fatal case of *Rhodotorula* meningitis in AIDS. Med. Health R. I. 1998; **81 (1)**: 22 – 23.
159. **Papadogeorgakis H, Frangoulis E, Papaefstathiou C, Katsambas A.** *Rhodotorula rubra* fungaemia in an immunosuppressed patient. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 1999; **12 (2)**: 169 – 70.
160. **Hsueh PR, Teng LJ, Ho SW, Luh KT.** Catheter-related sepsis due to *Rhodotorula glutinis*. J. Clin. Microbiol. 2003; **41 (2)**: 857 – 9.
161. **Pasqualotto GC, Copetti FA, Meneses CF, Machado AR, Brunetto AL.** Infection by *Rhodotorula* sp. in children receiving treatment for malignant diseases. J. Pediatr. Hematol. Oncol. 2005; **27 (4)**: 232 – 3.



162. **Perniola R, Faneschi ML, Manso E, Pizzolante M, Rizzo A, Sticchi Damiani A, Longo R.** *Rhodotorula mucilaginosa* outbreak in neonatal intensive care unit: microbiological features, clinical presentation, and analysis of related variables. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect Dis.* 2006; **25(3)**: 193-6.
163. **Luckman E.** *Rhodotorula mucilaginosa*. The Johns Hopkins Microbiology Newsletter. 2007; **Vol. 26**. No 16.
164. **Neofytos D, Horn D, De Simone JA Jr.** *Rhodotorula mucilaginosa* cateter-related fungemia in a patient with sickle cell disease: case presentation and literature review. *South Med J.* 2007; **100 (2)**: 198 – 200.
165. **Kofteridis D, Mantadakis E, Christidou A, Samonis G.** *Rhodotorula glutinis* fungemia successfully treated with fluconazole: report of two cases. *Int. J. Infect. Dis.* 2007; **11 (2)**: 179 – 180.
166. **Pamidimukkala U, Challa S, Lakshmi V, Tandon A, Kulkarni S, Raju SY.** Sepsis and meningoencephalitis due to *Rhodotorula glutinis* in a patient with systemic lupus erythematosus diagnosed at autopsy. *Neurol. India.* 2007; **55 (3)**: 304 – 7.
167. **Riedel DJ, Johnson JK, Forrest GN.** *Rhodotorula glutinis* fungemia in a liver-kidney transplant patient. *Transpl Infect Dis.* 2008; **10(3)**: 197-200.
168. **Pulvirenti F, Pasqua P, Falzone E, Maffeo F, Gugliara C, Guarneri L.** Sepsi da *Rhodotorula glutinis*. Descrizione di um caso clinico. *Le Infezioni in Medicina.* 2010; **2**: 124 – 6.
169. **Al-Obaid I, Khan ZU, Ahmad S, Emara M, Burhama M, Purohit P, Joseph L.** Persistent cateter-related *Rhodotorula mucilaginosa* fungemia in a leukemic child. *J. Med. Mycol.* 2011; **21 (2)**: 134 – 7.

170. **Mori T, Nakamura Y, Kato J, Sugita K, Murata M, Kamei K, Okamoto S.** Fungemia due to *Rhodotorula mucilaginosa* after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Trans. Infect. Dis.* 2011; **Apr 28**: 1 – 4.
171. **García-Suarez J, Gómez-Herruz P, Cuadros JA, Burgaleta C.** Epidemiology and outcome of *Rhodotorula* infection in haematological patients. *Mycoses.* 2010; **54 (4)**: 318 – 24.
172. **Thomas X.** Chemotherapy of acute leukemia in adults. *Expert. Opin. Pharmacother.* 2009; **10 (2)**: 221 – 37.
173. **Auberger J, Lass-Flörl C, Ulmer H, Nogler-Semenitz E, Clausen J, Gunsilius E, Einsele H, Gastl G, Nachbaur D.** Significant alterations in the epidemiology and treatment outcome of invasive fungal infections in patients with haematological malignancies. *Int. J. Hematol.* 2008; **88**: 508 – 15.
174. **Martino R, Subirà M.** Invasive fungal infections in hematology: new trends. *Ann. Hematol.* 2002; **81 (5)**: 233 – 43.
175. **Gamma R, Carrel T, Schmidli J, Zimmerli S, Tanner H, Hullin R, Mohacsi PJ.** Transplantation of yeast-infected cardiac allografts: a report of 2 cases. *J. Heart Lung Transplant.* 2005; **24 (8)**: 1159 – 62.
176. **Zoyoa JR, Searle M, Lynn KL, Robson RA.** Successful treatment of CAPD peritonitis caused by *Rhodotorula mucilaginosa*. *Perit. Dial. Int.* 2001; **21 (6)**: 627 – 8.
177. **Pennington JC 3<sup>rd</sup>, Hauer K, Miller W.** *Rhodotorula rubra* peritonitis in an HIV+ patient on CAPD. *Del. Med. J.* 1995; **67 (3)**: 184.

178. **Soylu A, Demircioglu F, Turkmen M, Yucesoy M, Kavukcu S.** Unusual cause of peritonitis during peritoneal dialysis. *Rhodotorula rubra* and amphotericin B. *Pediatr. Nephrol.* 2004; **19 (12)**: 1426 – 8.
179. **Nannini EC, Paphitou NI, Ostrosky-Zeichner L.** Peritonitis due to *Aspergillus* and zygomycetes in patients undergoing peritoneal dialysis.: report of 2 cases and review of the literature. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2003; **46 (1)**: 49 – 54.
180. **Bren A.** Fungal peritonitis in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Eur. J. Clin. Microbiol. Dis.* 1998; **17 (12)**: 839 – 43.
181. **Romano A, Segal E, Stein R, Eylan E.** Yeasts in banal external ocular inflammations. *Ophthalmologica.* 1975; **170 (1)**: 13 – 21.
182. **Segal E, Romano A, Eylan E, Stein R, Ben-Tovim T.** *Rhodotorula rubra* – Cause of Eye Infection. *Mycoses.* 1975; **18 (3)**: 107 – 11.
183. **Gogate A, Deodhar L, Gogate S.** Hydrosalpinx due to *Rhodotorula glutinis* (a case report). *J. Postgrad Med.* 1987; **33 (1)**: 33 – 34.
184. **Pires MFC, Assis CM, Szeszs MW, Pukinskas SRBS, Giudice MC, Paula CR, Purchio A.** *Rhodotorula rubra* em cabelos humanos simulando quadro de pedra branca. *Revista de microbiologia.* 1990; **21 (3)**: 262 – 7.
185. **Casolari C, Nanetti A, Cavallini GM, Rivasi F, Fabio U, Mazzoni A.** Keratomycosis with na unusual etiology (*Rhodotorula glutinis*): a case report. *Microbiologica.* 1992; **15 (1)**: 83 – 87.
186. **Gregory JK, Haller JA.** Chronic postoperative *Rhodotorula* endophthalmitis. *Arch. Ophthalmol.* 1992; **110 (12)**, 1686 – 7.

187. **Guerra R, Cavallini GM, Longanesi L, Casolari C, Rivasi F, Fabio U.** *Rhodotorula glutinis* keratitis. Int. Ophthalmol. 1992; **16 (3)**: 187 – 90.
188. **Muralidhar S, Suthana CM.** *Rhodotorula* causing chronic dacryocystitis: a case report. Indian J. Ophthalmol. 1995; **43 (4)**: 196 – 8.
189. **Huttova M, Kralinsky K, Horn J, Marinova I, Ligova K, Fric J, Spanik S, Filka J, Uher J, Kurak J, Kremery V Jr.** Prospective study of nosocomial fungal meningitis in children – report of 10 cases. Scand. J. Infect. Dis. 1998; **30 (5)**: 485 – 7.
190. **Panda A, Pushker N, Nainiwal S, Satpathy G, Nayak N.** *Rhodotorula* sp. Infection in corneal interface following lamellar keratoplasty – a case report. Acta Ophthalmol. Scand. 1999; **77 (2)**: 227 – 8.
191. **Lanzafame M, Chechi G, Parinello A, Trevenzoli M, Cattelan AM.** *Rhodotorula glutinis*-related meningitis. J. Clin. Microbiol. 2001; **39 (1)**: 410.
192. **Merkur AB, Hodge WG.** *Rhodotorula rubra* endophthalmitis in an HIV positive patient. Br. J. Ophthalmol. 2002; **86 (12)**: 1444 – 5.
193. **Bawazeer AM, Hodge WG.** *Rhodotorula* infection in a corneal graft following penetrating keratoplasty. Can. J. Ophthalmol. 2003; **38 (3)**: 225 – 7.
194. **Lifshitz T, Levy J.** *Rhodotorula rubra* keratitis and melting after repeated penetrating keratoplasty. Eur. J. Ophthalmol. 2005; **15 (1)**: 136 – 7.
195. **Allothman A.** *Rhodotorula* species peritonitis in a liver transplant recipient: a case report. Saudi J. Kidney Dis. Transpl. 2006; **17 (1)**: 47 – 9.
196. **Kaur R, Wadhwa A, Agarwal SK.** *Rhodotorula mucilaginosa*: an unusual cause of oral ulcers in AIDS patients. AIDS. 2007; **21 (8)**: 1068 – 9.

197. **Thakur K, Singh G, Agarwal S, Rani L.** Meningitis caused by *Rhodotorula rubra* in an human immunodeficiency virus infected patient. Indian J. Med. Microbiol. 2007; **25 (2)**: 166 – 8.
198. **Savini V, Sozio F, Catavitello C, Talia M, Manna A, Febbo F, Balbinot A, Di Bonaventura G, Piccolomini R, Parruti G, D'Antonio D.** Femoral prosthesis infection by *Rhodotorula mucilaginosa*. Journal of Clinical Microbiology. 2008; **46**: 3544 – 3545.
199. **Goyal R, Das S, Arora A, Aggarwal A.** *Rhodotorula mucilaginosa* as a cause of persistent femoral nonunion. J. Postgrad. Med. 2008; **54 (1)**: 25 – 27.
200. **Baradkar VP, Kumar S.** Meningitis caused by *Rhodotorula mucilaginosa* in human immunodeficiency virus seropositive patient. Ann. Indian Acad. Neurol. 2008; **11 (4)**: 245 – 7.
201. **Shinde RS, Mantur BG, Patil G, Parande MV, Parande AM.** Meningitis due to *Rhodotorula glutinis* in an HIV infected patient. Indian J. Med. Microbiol. 2008; **26 (4)**: 375 – 7.
202. **da Cunha MML, dos Santos LPB, Dornelas-Ribeiro M, Vermelho AB, Rozental S.** Identification, antifungal susceptibility and scanning electron microscopy of a keratinolytic strain of *Rhodotorula mucilaginosa* : a primary causative agent of onychomycosis. FEMS Immunol. and Med. Microbiol. 2009; **55**: 396 – 403.
203. **Fourtounas C, Dousdampanis P, Hardalias A, Vlachojannis JG.** CAPD-related peritonitis caused by *Rhodotorula mucilaginosa*. Peritoneal Dialysis International. 2009; **29 (5)**: 581.

204. **Fung HB, Martyn CA, Shahidi A, Brown ST.** *Rhodotorula mucilaginosa* lymphadenitis in a HIV-infected patient. *Int. J. Infec. Dis.* 2009; **13 (1)**: 27 –29.
205. **Unal A, Kocyigit I, Sipahioglu MH, Tokgoz B, Oymak O, Utas C.** Fungal peritonitis in peritoneal dialysis: an analysis of 21 cases. *Int. Urol. Nephrol.* 2011; **43 (1)**: 211 – 3.
206. **Costa SF, Marinho I, Araujo EA, Manrique AE, Medeiros EA, Levin AS.** Nosocomial fungaemia: a 2-year prospective study. *J. Hosp. Infect.* 2000; **45 (1)**: 69 – 72.
207. **Kresloff MS, Castellarin AA, Zarbin MA.** Endophthamitis. *Surv. Ophthalmol.* 1998; **43 (3)**: 193 – 224.
208. **Essman TF, Flynn HW Jr, Smiddy WE, Brod RD, Murray TG, Davis JL, Rubsamen PE.** Treatment outcomes in a 10-year study of endogenous fungal endophthalmitis. *Ophthalmic. Surg. Lasers.* 1997; **28(3)**: 185-94.
209. **Navarro JT, Lauzurica R, Gimenez M.** *Rhodotorula rubra* infection in a kidney transplant patient with pancytopenia. *Haematologica.* 2001; **86 (1)**: 111.
210. **Vazquez, JA.** *Rhodotorula, Saccharomyces, Malassezia, Trichosporon, Blastoschizomyces, and Sporobolomyces* In: Kauffman CA, Pappas PG, Sobel JD, Dismukes WE, editors: *Essentials of Clinical Mycology.* New York: Springer; 2011. P. 227 – 9.
211. **Kiehn TE, Armstrong D.** Changes in the spectrum of organisms causing bacteremia and fungemia in immunocompromised patients due to

venous access devices. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 1990; **9 (12)**: 869 – 72.

212. **Flemming RV, Walsh TJ, Anaissie EJ.** Emerging and less common fungal pathogens. Infect. Dis. Clin. N. Am. 2002; **16 (4)**: 915 – 33.

213. **Fleet G.** Spoilage yeasts. Crit. Rev. Biotechnol. 1992; **12 (1 – 2)**: 1 – 44.

214. **Dooley DP, Beckius ML, Jeffrey BS.** Misidentification of critical yeast isolates by using the updated Vitek Yeast Biochemical Card. J. Clin. Microbiol. 1994; **32 (12)**: 2889 - 92.

215. **Ramani R, Gromadzi S, Pincus DH, Salkin IF, Chaturvedi V.** Efficacy of API 20C and ID 32C systems for identification of common and rare clinical yeast isolates. J. Clin. Microbiol. 1998; **36 (11)**: 3396 – 8.

216. **Chen YC, Eisner JD, Kattar MM, Rassouljian-Barrett SL, LaFe K, Yarfitz SL, Limaye AP, Cookson BT.** Identification of medically important yeasts using PCR-based detection of DNA sequence polymorphisms in the internal transcribed spacer 2 region of the rRNA genes. J. Clin. Microbiol. 2000; **38 (6)**: 2302 – 10.

217. **Chen YC, Eisner JD, Kattar MM, Rassouljian-Barrett SL, LaFe K, Bui U, Limaye AP, Cookson BT.** Polymorphic internal transcribed spacer region 1 DNA sequences identify medically important yeasts. J. Clin. Microbiol. 2001; **39 (11)**: 4042 – 51.

218. **Coignard C, Hurst SF, Benjamin LE, Brandt ME, Warnock DW, Morrison CJ.** Resolution of discrepant results for *Candida* species identification by using DNA probes. J. Clin. Microbiol. 2004; **42 (2)**: 858 – 61.

219. **Li YL, Leaw SN, Chen JH, Chang HC, Chang TC.** Rapid identification of yeasts commonly found in positive blood cultures by amplification of the internal transcribed spacer regions 1 and 2. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2003; **22 (11)**: 693 – 6.

220. **Ciarlo DE, Schär G, Böttger EC, Alwegg M, Bosshard PP.** Internal transcribed spacer sequencing versus biochemical profiling for identification of medically important yeasts. *J. Clin. Microbiol.* 2006; **44 (1)**: 77 – 84.

221. **Massonet C, Van Eldere J, Vanechoutte M, De Baere T, Verhaegen J, Lagrou K.** Comparison of VITEK 2 with ITS2- fragment length polymorphism analysis for identification of yeast species. *J. Clin. Microbiol.* 2004; **42 (5)**: 2209 – 11.

222. **Libkind D, Sampaio JP.** *Rhodotorula*. In: Liu D, editor: *Molecular Detection of Foodborne Pathogens*. Boca Raton: CRC Press; 2009. P. 603 – 618.

223. **Barchiesi F, Arzeni D, Fothergill AW, Francesco LF, Caselli F, Rinaldi MG, Scalise G.** *In vitro* activities of the new antifungal triazole SCH 56592 against common and emerging yeast pathogens. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2000; **44 (1)**: 226 – 9.

224. **Espinel-Ingroff, A.** *In vitro* activity of the new triazole voriconazole (UK-109,496) against opportunistic filamentous and dimorphic fungi and common and emerging yeast pathogens. *J. Clin. Microbiol.* 1998; **36 (1)**: 198–202.

225. **Espinel-Ingroff, A.** Comparison of *in vitro* activities of the new triazole SCH56592 and the echinocandins MK-0991 (L-743,872) and LY303366



against opportunistic filamentous and dimorphic fungi and yeasts. *J. Clin. Microbiol.* 1998; **36 (10)**: 2950–2956.

226. **Rex JH, Pfaller MA, Walsh TJ, Chaturvedi V, Espinel-Ingroff A, Ghannoun MA, Gosey LL, Odds FC, Rinaldi MG, Sheehan DJ, Warnock DW.** Antifungal susceptibility testing: practical aspects and current challenges. *Clin. Microbiol. Rev.* 2001; **14 (4)**: 643 – 58.

227. **Cuenca-Estrella M, Rodriguez-Tudela JL.** Present status of the detection of antifungal resistance: the perspective from both sides of the ocean. *Clin. Microbiol. Infect.* 2001; **7 Suppl 2**: 46 – 53.

228. **Rodriguez-Tudela JL, Cuenca-Estrella M, Diaz-Guerra TM, Mellado E.** Standardization of antifungal susceptibility variables for a semiautomated methodology. *J. Clin. Microbiol.* 2001; **39 (7)**: 2513 – 7.

229. **EUCAST.** European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing. Method for the determination of minimal inhibitory concentration (MIC) by broth dilution of fermentative yeasts. – Subcommittee of Antifungal Susceptibility Testing of the European Committee on Antibiotic Susceptibility Testing of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. **Discussion document.** E. Dis. 7. 1. 2002.

230. **NCCLS.** National Committee for Clinical Laboratories Standards, USA. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing for yeasts – **M 27-A.** 1997.

231. **NCCLS.** National Committee for Clinical Laboratories Standards, USA. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing for yeasts – **M 27-A2.** 2002.

232. **Cuenca-Estrella M, Lee-Yang W, Ciblak MA, Arthington-Skaggs BA, Mellado E, Warnock DW, Rodriguez-Tudela JL.** Comparative evaluation of NCCLS M27-A and EUCAST broth microdilution procedures for antifungal susceptibility testing of *Candida* species. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2002; **46 (11)**: 3644 – 7.

233. **Cuenca-Estrella M, Moore CB, Barchiesi F, Bille J, Chryssanthou E, Denning DW, Donnelly JP, Dromer F, Dupont B, Rex JH, Richardson MD, Sancak B, Verweij PE, Rodríguez-Tudela JL; AFST Subcommittee of the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing.** Multicenter evaluation of the reproducibility of the proposed antifungal susceptibility testing method for fermentative yeasts of the Antifungal Susceptibility Testing Subcommittee of the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (AFST-EUCAST). *Clin. Microbiol. Infect.* 2003; **9 (6)**: 467 – 74.

234. **Carillo-Muñoz AJ, Quindós G, Gasser I, Tur-Tur C, Ruesga MT, Alonso-Vargas R, Arévalo P, Bornay-Llinares FJ, Santos P, del Valle O.** Determination of the in vitro antifungal susceptibility of clinically important yeasts using the Sensititre system. *Rev Esp Quimioter.* 1999; **12(2)**: 126-35.

235. **Koc AN, Gokahmetoglu S, Oguzkaya M.** Comparison of Etest with the broth microdilution method in susceptibility testing of yeast isolates against four antifungals. *Mycoses.* 2000; **43 (7 - 8)**: 293 – 7.

236. **García-Martos P, Domínguez I, Marín P, García-Agudo R, Aoufi S, Mira J.** Antifungal susceptibility of emerging yeast pathogens. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2001; **19(6)**: 249-56.

237. **Krzyściak P, Macura AB.** Drug susceptibility of 64 strains of *Rhodotorula* sp. *Wiad Parazytol.* 2010; **56(2)**: 167-70.
238. **Carrillo-Muñoz AJ, Tur-Tur C, Hernández-Molina JM, Quindós G, Marcos-Arias C, Eraso E, Cárdenes D, Ortiz-Maestro O, Santos P, Estivill D, Guardia C, Giusiano G.** Antifungal activity of posaconazole against *Candida* spp. and non-*Candida* clinical yeasts isolates. *Rev Esp Quimioter.* 2010; **23(3)**: 122-5.
239. **Thompson GR 3rd, Wiederhold NP, Sutton DA, Fothergill A, Patterson TF.** In vitro activity of isavuconazole against *Trichosporon*, *Rhodotorula*, *Geotrichum*, *Saccharomyces* and *Pichia* species. *J Antimicrob Chemother.* 2009; **64(1)**: 79-83.
240. **Lanternier F, Lortholary O.** Liposomal amphotericin B: what is its role in 2008? *Clin. Microbiol. Infect.* 2008; 14 **Suppl 4**: 71-83.

### **3. JUSTIFICATIVA**

O conhecimento da patogênese das infecções sistêmicas por *Rhodotorula* é apenas baseado em estudos de relato de casos ou de pequenas séries, considerando-se a raridade da infecção. Além disso, pouco se sabe a respeito da eficácia terapêutica dos antifúngicos no seu tratamento. O desenvolvimento de um modelo experimental em animais seria uma importante ferramenta para entendermos os aspectos fisiopatológicos dessa doença assim como a eficácia de antifúngicos no seu tratamento

### **4. OBJETIVOS**

- Desenvolver um modelo experimental de rodotorulose disseminada em ratos Wistar.
- Quantificação do grau infecção e inóculos necessários para causar rodotorulose disseminada.

## 5. ARTIGO I

Este artigo foi submetido à revista Medical Mycology.

### Epidemiology of *Rhodotorula*: An Emerging Pathogen

Fernanda Wirth and Luciano Z. Goldani

Section of Infectious Diseases, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

**Running title:** Epidemiology and *Rhodotorula*

**Keywords:** *Rhodotorula*, Rhodotorulosis, epidemiology

Address for correspondence:

Luciano Z. Goldani, M.D., Section of Infectious Diseases, Hospital de Clinicas de Porto Alegre, Ramiro Barcelos 2350, 90640-002, RS, Brazil, email [lgoldani@ufrgs.br](mailto:lgoldani@ufrgs.br)

#### Abstract

Previously considered nonpathogenic, *Rhodotorula* species have emerged as opportunistic pathogens with the ability to colonize and infect susceptible

patients. *Rhodotorula* species are ubiquitous saprophytic yeasts that may be recovered from many environmental sources. Several authors describe the isolation of this fungus in different ecosystems, including sites with unfavorable conditions. Compared to *R. mucilaginosa*, *R. glutinis* and *R. minuta* is less frequently isolated in natural environments.

Among a few references about the pathogenicity of *Rhodotorula spp.* in animals, there are several reports of an outbreak of skin infections in chickens and a report of a lung infection in sheep but there is no review article about this subject in the literature. Most of cases of infection due to *Rhodotorula* in humans are fungemia associated to central venous catheter (CVC) use. Risk factors included solid and hematologic malignancies who were receiving corticosteroids and cytotoxic drugs, the presence of CVC and the use of broad-spectrum antibiotics.

### **Search strategy**

To describe *Rhodotorula* in the environment, we searched in PubMed with the terms “*Rhodotorula*” and “*Rhodotorula* environment”. The articles with duplicate information were excluded because the aim of this review is to mention the different places in the environment where *Rhodotorula* can be found and how this organism supports different environmental conditions.

A search of all reported cases of rhodotorulosis in animals from 1980 to June 2011 was done in PubMed, with the terms “*Rhodotorula*”, “*Rhodotorula mucilaginosa*”, “*Rhodotorula* veterinary” and “*Rhodotorula* animals”, for studies

on the epidemiologic, pathogenesis, case reports and review studies. No review article was found in these searches.

A search of all reported cases of rhodotorulosis in humans from 2000 to June 2011 was done in PubMed, with the terms “*Rhodotorula*”, “*Rhodotorula mucilaginosa*”, “*Rhodotorula* infection” and “*Rhodotorula* epidemiology”. We also found 3 review articles on this search and they were included in our study.

*Rhodotorula* and the environment.

*Rhodotorula* species are ubiquitous saprophytic yeasts that may be recovered from many environmental sources. This yeast has a strong affinity for plastic, having been isolated from various medical equipments such as dialysis equipments, fiber-optic bronchoscope and several other environmental sources, including shower curtains, bathtubs and toothbrushes [1-3].

Several authors describe the isolation of this fungus in different ecosystems, including sites with unfavorable conditions, such as the depths of the Baltic Sea , Lake Patagonia high-altitude , soil and vegetation of Antarctica and aquatic hyper saline environments of high temperature as the Sea Dead (Israel), Lake Enriquillo (Dominican Republic), Great Salt Lake (USA) and brazilian beaches located in northern Brazil. In this study, *R. mucilaginosa* was the third most isolated yeast in seawater. Two other studies have reported the occurrence of *Rhodotorula* species in marine waters polluted by household waste [4-8].

*R. mucilaginosa* is commonly isolated in foods and beverages. Several studies have reported the presence of *R. mucilaginosa* in peanuts, apple cider,

cherries, fresh fruits from, fruit juice, cheese, sausages, edible mollusks, and crustaceans [9-15]. Although the consumption of food contaminated with yeast may not have a direct role in causing opportunistic infections, there is growing concern that food may be an underestimated source of environmental pathogens [16].

Compared to *R. mucilaginosa*, *R. glutinis* and *R. minuta* is less frequently isolated in natural environments. This species has been detected in air, sea water (including deep environments) freshwater and goat milk [17–19].

Environmental studies in Brazil have documented the presence of *Rhodotorula* sp. in tropical fruits, sugar cane and and shrimp in the waters of Sepetiba Bay in Rio de Janeiro [20-22]. In fact, Tomsikova *et al.* reported *Rhodotorula* sp. contamination of food provided to immunocompromised patients in hospitals.

Food contaminated with substantial concentration of *Rhodotorula* represents a risk to susceptible patients hospitalized [23]. Further studies are needed to clarify the role of food contamination by *Rhodotorula* and the development of opportunistic fungal infections. These studies should focus in the survival and growth of *Rhodotorula* in the gastrointestinal system, its potential to transfer from the gastrointestinal to bloodstream and a better understanding of ecology of *Rhodotorula* in hospitals and healthcare environments [24]. In fact, *Rhodotorula* spp. has been isolated from stool samples indicating that these yeasts can survive in the extreme conditions of the gastrointestinal tract and is still uncertain its ability to pass the gastrointestinal tract into the bloodstream [25, 26]. A direct consequence of the wide exposure to *Rhodotorula*, patients who for some



reason have a depressed immune system can develop Rhodotorulosis, causing a variety of systemic infections. Moreover, it is important to remember that *Rhodotorula spp.* is the most common microorganisms isolated from the hands of hospital employees and patients [27].

### ***Rhodotorula* in animals**

Among a few references about the pathogenicity of *Rhodotorula spp.* in animals, there are several reports of an outbreak of skin infections in chickens and a report of a lung infection in sheep, caused by *R. mucilaginosa* [28, 29]. *Rhodotorula* was reported as the causative agent in some case reports in the literature, as epididymitis, skin lesions in a sea lion, dermatitis in a cat that had crusted lesions and mastitis [30 – 33]. This fungus can also be found in pools where sea animals are kept in captivity [34].

Mastitis is a serious economic problem in the context of the national livestock. Losses occur both in quantity and quality of milk produced, with consequences on production segment of the dairy products. The causal agents of mastitis are bacteria, fungi and algae, bacteria being the most frequently isolated agents [35].

Some authors reported *Rhodotorula* genus as a colonizant agent in oropharynx and cloaca from ostriches, in fecal samples and cloaca of wild birds and pigeons in urban and suburban areas, in the ear canal of adult cattle with parasitic otitis, in healthy rhesus monkeys and in healthy cats. This yeast was

also reported in the yeast flora of the genital tract of healthy female camels [36–42].

Currently, wild birds are probably the animals with the greatest zoonotic potential, due to travel long distances during migration. In recent years, there have been frequent reports of many wild bird species colonizing urban and suburban areas [38].

In summary, *Rhodotorula* pathogenicity in animals is based only on case reports, there is still no review article in the literature. Perhaps this microorganism has not an important pathogenicity for Veterinary Medicine.

Figure 1 shows a picture of skin lesions in a Southern sea lion caused by *R. mucilaginosa* which was published by Alvarez-Perez et al., 2010.

### ***Rhodotorula* in humans**

Previously considered nonpathogenic, *Rhodotorula* species have emerged as opportunistic pathogens with the ability to colonize and infect susceptible patients. Most cases of infection with *Rhodotorula* fungemia are associated with catheters, endocarditis and meningitis [43]. No systemic infections such as endophthalmitis and peritonitis (usually associated with continuous peritoneal dialysis) have been reported in immunocompromised patients[44].

The isolation of *Rhodotorula* human sites, especially the mucous membranes, has often been of questionable clinical significance, although the isolation of this fungus from human sterile sites has been previously described

[45]. The first report of fungemia by *Rhodotorula* was made by Louria in 1960 [46]. Subsequently, an increasing number of cases have been published, especially in the last two decades. However, this increase may be a publication bias after recognition of *Rhodotorula* as a pathogen [47]. Another possible explanation is the dramatic expansion of new treatment modalities related to critical care medicine and transplantation, CVCs for short and long term with or without parenteral nutrition, broad-spectrum antibiotics and chemotherapy. Studies have demonstrated that fungemia incidence of *Rhodotorula* was between 0.5 and 2.3% in the U.S. and Europe [48].

From 1970 until 1985, no cases of *Rhodotorula* infection was reported in hematological patients, but the number of cases of *Rhodotorula* infection in these patients began to grow after 1985. The increase of fungemia by *Rhodotorula* related to catheters is associated with an increase of more aggressive treatment modalities, which include intensive care units, central venous catheters, short-and long-term parenteral nutrition, broad-spectrum antibiotics, organ transplants and chemotherapy. Most cases reported in the literature dated after 1994, when CVCs and intensive therapies have become widely available [49].

Fungemia by *Rhodotorula* is the most common form of infection. In most cases, is associated with the use of CVCs in patients who are receiving chemotherapy or long-term antimicrobial. The CVC-related fungemia are the most common form of infection and cause of death among patients with diseases associated with *Rhodotorula* [43, 46, 47, 50, 51].

Table 1 shows 66 cases of fungemia related to CVC use between 2000 and 2011. In all cases listed, the patients were using CVC, short or long-term CAPD, or, in cases described by Perniola et al. (2006), newborns affected by fungemia had an umbilical catheter [59]. Zaas *et al.* (2003) published a large number of cases (10 cases) of fungemia by *Rhodotorula spp.* CVC-related occurred in a U.S. hospital. The most prevalent species was *R. mucilaginosa*, followed by *R. glutinis*. Most of the patients had some underlying disease such as congenital heart disease, AIDS, cancer, chronic intestinal disease and two cases of transplant (one lung and one bone marrow). Two patients were neutropenic at the time of the development of fungemia and five patients were receiving parenteral nutrition. All the patients received antifungal treatment. Only in three patients the CVC was not removed. There were no reports of death or relapse of infection [50].

Perniola *et al.* (2006) reported four cases of CVC-related fungemia by *R. mucilaginosa* in a neonatal intensive care unit (NICU) in an Italian hospital. All the newborns were infected with fungemia by *R. mucilaginosa* were premature, three newborns had bacteremia prior to fungemia, and 3 received prophylactic fluconazole. All 4 neonates had venous access (CVC, umbilical venous catheter, or both) since birth, but early removal or replacement of the catheter followed by confirmation of sepsis by *R. mucilaginosa* was possible in only two newborns. Blood cultures performed at the end of antifungal therapy were negative [59].

Another retrospective study reviewed the demographics, risk factors, treatment and outcome of seven patients with *Rhodotorula* fungemia associated

with over the years from 2002 to 2005 in a Brazilian hospital. Risk factors included solid and hematologic malignancies who were receiving corticosteroids and cytotoxic drugs, the presence of CVC, and the use of broad-spectrum antibiotics. Three of the seven patients died, with overall mortality rate of 42%. The result was favorable for patients who have just had the CVC removed [44].

Duboc de Almeida *et al.* (2008) described 25 cases of fungemia by *R. mucilaginosa* in Brazil. The majority patients had CVC and 10 patients (40%) had undergone bone marrow transplantation. Amphotericin B deoxycholate was the most commonly antifungal used and the CVC was removed in 89.5% of patients. Four (17%) patients died [51].

In a recent review article covering the cases of fungemia by *Rhodotorula spp.* associated with catheter between the years 1966 and 2006, Tuon *et al.* (2007) analyzed 66 patients with *Rhodotorula* fungemia. *R. mucilaginosa* was responsible for most of cases, followed by *R. glutinis*. The most prevalent underlying diseases were hematologic malignancies and solid tumors. AIDS, chronic renal failure, cirrhosis and gastrointestinal disorders with the use of CVC for parenteral nutrition were also considered predisposing factors [47].

The most recent literature review published in 2010 by García-Suárez *et al.*, analyzed 29 cases of *Rhodotorula* fungemia in patients with hematological disorders. This study showed that 100% of patients who developed fungemia by *Rhodotorula* were making some use of central venous access, such as the Hickman catheter [49].

Unlike fungemia, some of the other infections caused by *Rhodotorula* are not necessarily linked to the use of CVCs or the underlying disease. In 2008, Tuon et al. performed the first systematic review of infections caused by *Rhodotorula* in 128 patients. The authors analyzed all articles about *Rhodotorula* infections published until January 2006. The most common *Rhodotorula* species found by the authors was *R. mucilaginosa*, followed by *R. glutinis* and *R. minuta*. Immunossuppression was found in 40% of patients and the most common underlying condition associated with *Rhodotorula* infection was the use of CVC.

Table 2 lists all cases of *Rhodotorula* infections except fungemia, occurring between the years 2000 to 2011. In 2008, two authors described cases of postoperative bone infection in a patient seropositive for HIV and the other patient had no underlying disease. Goyal et al. described a case of infection that had unionized as fracture of the femur (the femoral non-union), caused by *R. mucilaginosa*. The patient was treated with amphotericin B and had to receive a bone graft [80]. Savini et al. reported a similar case, but the patient was seropositive for HIV and had fractured the left femur. The infection manifested as a chronic coxite after the patient has undergone surgery for internal fixation. Antifungal therapy was performed with liposomal amphotericin B, which eradicated the infection and a surgical replacement of the femoral prosthesis was indicated [79].

The first case of onychomycosis caused by *R. mucilaginosa* was described by Cunha et al. (2009), which shows that emerging yeast should also

be considered as primary agents causing opportunistic onychomycosis. The patient was immunocompetent and onychomycosis affecting the nail of the hallux [83].

### Conclusions

*Rhodotorula* species are ubiquitous saprophytic yeasts that may be recovered from many environmental sources. *R. mucilaginosa* is commonly isolated in foods and beverages. Several studies have reported the presence of *R. mucilaginosa* in peanuts, apple cider, cherries, fresh fruits from, fruit juice, cheese, sausages, edible mollusks, and crustaceans. *Rhodotorula* was reported as the causative agent in some case reports in the literature, as epididymitis, skin lesions in a sea lion, chicken and cats. This fungus can also be found in pools where sea animals are kept in captivity. Previously considered nonpathogenic, *Rhodotorula* species have emerged as opportunistic pathogens with the ability to colonize and infect susceptible patients. *Rhodotorula* in humans are fungemia associated to central venous catheter (CVC) use. Risk factors included solid and hematologic malignancies who were receiving corticosteroids and cytotoxic drugs, the presence of CVC and the use of broad-spectrum antibiotics. Unlike fungemia, some of the other localized infections including bone, skin, and perioperative infections caused by *Rhodotorula* are not necessarily linked to the use of CVCs or the underlying disease.

## References

1. **Kiehn TE, Gorey E, Brown AE, Edwards FF, Armstrong D.** Sepsis due to *Rhodotorula* related indwelling central venous catheters. Clin. Infect. Dis. 1992; **14**:841-6.
2. **Hagan ME, Klotz SA, Bartholomew W, Potter L, Nelson M.** A pseudoepidemic of *Rhodotorula rubra*: a marker for microbial contamination of the bronchoscope. Infect Control Hosp Epidemiol. 1995; **16 (12)**: 727-8.
3. **Pfaller MA, Diekema DJ.** Rare and emerging opportunistic fungal pathogens: concern for resistance beyond *Candida albicans* and *Aspergillus fumigatus*. J. Clin. Microbiol. 2004; **42 (10)**: 4419 – 31.
4. **Ekendahl S, O’Neill AM, Thomsson E, Pedersen K.** Characterisation of yeasts isolated from deep igneous rock aquifers of the Fennoscandian Shield. Microb Ecol. 2003; **46 (4)**: 416-28.
5. **Libkind D, Brizzio S, van Broock M.** *Rhodotorula mucilaginosa*, a carotenoid producing yeast strain from a Patagonian high-altitude lake. Folia Microbiol (Praha). 2004; **49 (1)**: 19 – 25.
6. **Pavlova K, Grigorova D, Hristozova T, Angelov A.** Yeast strains from Livingston Island, Antarctica. Folia Microbiol (Praha). 2001; **46 (5)**: 397 – 401.



7. **Butinar L, Santos S, Spencer-Martins I, Oren A, Gunde-Cimerman N.** Yeast diversity in hypersaline habitats. *FEMS Microbiol Lett.* 2005; **244 (2)**: 229-34.
8. **Hagler AN and Mendonça-Hagler LC.** Yeasts from marine and estuarine waters with different levels of pollution in the state of Rio de Janeiro, Brazil. *Appl. Environ. Microbiol.* 1981; **41 (1)**: 173-178.
9. **Tournas VH, Heeres J, Burgess L.** Moulds and yeasts in fruit salads and fruit juices. *Food. Microbiol.* 2006; **23 (7)**: 684 – 8.
10. **Venturini ME, Oria R, Blanco D.** Microflora of two varieties of sweet cherries: Burlat and Sweetheart. *Food Microbiol.* 2002; **19 (1)**: 15 – 21.
11. **Las Heras-Vazquez FJ, Mingorance-Cazorla L, Clemente-Jimenez JM, Rodriguez-Vico F.** Identification of yeast species from orange fruit and juice by RFLP and sequence analysis of the 5.8S rRNA gene and the two internal transcribed spacers. *FEMS Yeast Res.* 2003; **3(1)**: 3-9.
12. **Senses-Ergul S, Agoston R, Belák A, Deák T.** Characterization of some yeasts isolated from foods by traditional and molecular tests. *Int. J. Food. Microbiol.* 2006; **108(1)**: 120-4.
13. **Gardini F, Suzzi G, Lombardi A, Galgano F, Crudele MA, Andrighetto C, Schirone M, Tofalo R.** A survey of yeasts in traditional sausages of southern Italy. *FEMS Yeast Res.* 2001; **1(2)**: 161-7.
14. **Kajikazawa T, Sugita T, Takashima M, Nishikawa A.** Detection of pathogenic yeasts from processed fresh edible sea urchins sold in a fish market. *Nihon Ishinkin Gakkai Zasshi.* 2007; **48(4)**: 169-72.

15. **Eklund MW, Spinelli J, Miyauchi D, Groninger H.** Characteristics of yeasts isolated from Pacific crab meat. *Appl Microbiol.* 1965; **13(6)**: 985-90.
16. **Fleet GH.** Yeasts in fruit and fruit products. In *Yeasts in Food. Beneficial and Detrimental Aspects.* **Boekhout T and Robert V. (Eds.)**, Behr, Hamburg, 2003; p. 267.
17. **Nagahama T, Makiko H, Horikoshi K.** *Rhodotorula pacifica* sp.nov., a novel yeast species from sediment collected on the deep-sea floor of the north-west Pacific Ocean. *International journal of systematic and evolutionary microbiology.* 2006; **56**: 295-99.
18. **Libkind D, Brizzio S, Ruffini A, Gadanho M, van Broock M, Paulo Sampaio J.** Molecular characterization of carotenogenic yeasts from aquatic environments in Patagonia, Argentina. *Antonie Van Leeuwenhoek.* 2003; **84 (4)**: 313 – 22.
19. **Callon C, Duthoit F, Delbès C, Ferrand M, Le Frileux Y, De Crémoux R, Montel MC.** Stability of microbial communities in goat milk during a lactation year: molecular approaches. *Syst Appl Microbiol.* 2007; **30(7)**: 547-60.
20. **Trindade RC, Resende MA, Silva CM, Rosa CA.** Yeasts associated with fresh and frozen pulps of Brazilian tropical fruits. *Syst Appl Microbiol.* 2002; **25 (2)**: 294-300.
21. **de Azeredo LA, Gomes EA, Mendonça-Hagler LC, Hagler NA.** Yeast communities associated with sugarcane in Campos, Rio de Janeiro, Brazil. *Int Microbiol.* 1998; **1 (3)**: 205-8.

22. **Pagnocca FG, Mendonça-Hagler LC, Hagler AN.** Yeasts associated with the white shrimp *Penaeus schmitti*, sediment, and water of Sepetiba Bay, Rio de Janeiro, Brazil. *Yeast*. 1989; **5 Spec No:** S479-83.
23. **Tomsíková A.** Risk of fungal infection from foods, particularly in immunocompromised patients. *Epidemiol Mikrobiol Imunol*. 2002; **51(2):** 78-81.
24. **Fleet GH, Balia R.** The public health and probiotic significance of yeasts in foods and beverages. In: *Yeast in Food and Beverages*, **Querol A and Fleet GH.** (Eds.), Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 2006, p. 381.
25. **Silva JO, Franceschini SA, Lavrador MA, Candido RC.** Performance of selective and differential media in the primary isolation of yeasts from different biological samples. *Mycopathologia*. 2004; **157(1):** 29-36.
26. **Van Uden N.** Intestinal yeasts of man and domestic animals. *Proc. 6th Int. Congress Trop. Med. Malar.* 1958; p. 612.
27. **Strausbaugh LJ, Sewell DL, Tjoelker RC, Heitzman T, Webster T, Ward TT, Pfaller MA.** Comparison of three methods for recovery of yeasts from hands of health-care workers. *J Clin Microbiol*. 1996; **34(2):** 471-3.
28. **Aruo SK.** Necrotizing cutaneous rhodotorulosis in chickens in Uganda. *Avian Diseases*. 1980; **24:** 1038 – 1043.
29. **Monga DP, Garg DN.** Ovine Pulmonary Infection caused by *Rhodotorula rubra*. *Mycoses*. 1980; **23(4):** 208 – 211.
30. **Kadota K, Uchida K, Nagatomo T, Goto Y, Shinjo T, Hasegawa T, Ogawa H, Yamaguchi R, Tateyama S.** Granulomatous epididymitis

- related to *Rhodotorula glutinis* infection in a dog. Veterinary pathology. 1995; **32**: 716-718.
31. **Alvarez-Perez S, Mateos A, Dominguez L, Martinez-Nevado E, Blanco JL, Garcia ME.** Isolation of *Rhodotorula mucilaginosa* from skin lesions in a Southern sea lion (*Otaria flavescens*): a case report. Veterinarni Medicina. 2010; **55 (6)**: 297 – 301.
32. **Bourdeau P, Hubert H, Magnol JP.** Suspicion de dermatomycose à *Rhodotorula mucilaginosa* chez un chat infecté par le FeIV et le FIV. Recueil de médecine vétérinaire. 1992; **Fevrier**: 91 – 5.
33. **Costa EO, Gandra CR, Pires MF, Coutinho SD, Castilho W, Teixeira CM.** Survey of bovine mycotic mastites in dairy herds in the State of São Paulo, Brazil. Mycopathologia. 1993; **124 (1)**: 13-17.
34. **Buck JD.** Occurrence of human-associated yeasts in the feces and pool water of captive bottlenosed dolphins (*Tursiops truncatus*). Journal of Wildlife Diseases. 1980; **16**: 141 – 149.
35. **Costa EO.** Importância econômica da mastite infecciosa bovina. Revista da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo. 1991; **1**: 21-26.
36. **Melville PA, Cogliati B, Mangiaterra MBBCD, Peres MR, Moura SCA, Matsuda L, Kim A, Benites NB.** Determinação da microbiota presente na cloaca e orofaringe de avestruzes (*Struthio camelus*) clinicamente saudáveis. Ciência Rural. 2004; **34 (6)**: 1871 – 6.

37. **Lord ATK, Mohandas K, Somanath S, Ambu S.** Multidrug resistant yeasts in synanthropic wild birds. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*. 2010; **9**: 11.
38. **Costa AKF, Sidrim JJC, Cordeiro RA, Brilhante RSN, Monteiro AJ, Rocha MFG.** Urban pigeons (*Columba livia*) as a potential source of pathogenic yeasts: a focus on antifungal susceptibility of *Cryptococcus* strains in Northeast Brazil. *Mycopathologia*. 2010; **169**: 207-213.
39. **Shokri H, Khosravi A, Sharifzadeh A, Tootian Z.** Isolation and identification of yeast flora from genital tract in healthy camels (*Camelus dromedarius*). *Veterinary microbiology*. 2010; **144 (1-2)**: 183-186.
40. **Duarte ER, Resende JCP, Rosa CA, Hamdan JS.** Prevalence of yeasts and mycelial fungi in bovine parasitic otitis in the State of Minas Gerais, Brazil. *Journal of veterinary medicine*. 2001; **48**: 631-635.
41. **Brotto TL, Andrade MCR, Gonçalves MAB, Gimenes F, Pina A.** Identification of fungi microflora in the ear conducts of rhesus macaques (*Macaca mulatta*) kept in captivity. 2005; **42 (6)**: 459-464.
42. **Amaral RC, Ibanez JF, Mamizuka EM, Gambale W, de Paula CR, Larsson CE.** Microbiota indígena do meato acústico externo de gatos hígidos. *Ciência Rural*, Santa Maria. 1998; **28 (3)**: 4441-4445.
43. **Tuon FF, Costa SF.** *Rhodotorula* infection. A systematic review of 128 cases from literature. *Revista Iberoamericana de Micologia*. 2008; **25**: 135 – 140.

44. **Lunardi LW, Aquino VA, Zimerman RA, Goldani LZ.** Epidemiology and outcome of *Rhodotorula* fungemia in a tertiary care hospital. Clin. Infect. Dis. 2006; **43**: 746-752.
45. **Gyaurgieva OH, Bogomolova TS, Gorshlova GI.** Meningitis caused by *Rhodotorula rubra* in an HIV-infected patient. J. Me. Vet. Mycol. 1996; **34**: 357 – 9.
46. **Louria DB, Greenberg SM, Molander DW.** Fungemia caused by certain nonpathogenic strains of the family *Cryptococcaceae*. New Engl. J. Med. 1960; **263**:1281-4.
47. **Tuon FF, Duboc de Almeida GM, Costa SF.** Central venous cateter-associated fungemia due to *Rhodotorula* spp. – A systematic review. Med. Mycol. 2007; **45**: 441 – 7.
48. **Gaytan-Martinez J, Mateos-Garcia E, Sanchez-Cortes E, Gonzales-Llaven J, Casanova-Cardiel LJ, Fuentes-Allen JL.** Microbiological findings in febrile neutropenia. Arch. Med. Res. 2000; **31**: 388 – 392.
49. **García-Suarez J, Gómez-Herruz P, Cuadros JA, Burgaleta C.** Epidemiology and outcome of *Rhodotorula* infection in haematological patients. Mycoses. 2010; **54 (4)**: 318 – 24.
50. **Zaas AK, Boyce M, Schell W, Lodge BA, Miller JL, Perfect JR.** Risk of fungemia due to *Rhodotorula* and antifungal susceptibility testing of *Rhodotorula* isolates. J Clin Microbiol. 2003; **41**: 5233-3.
51. **Duboc de Almeida GM, Costa SF, Melhem M, Motta AL, Szeszs MW, Miyashita F, Pierrotti LC, Rossi F, Burattini MN.** *Rhodotorula* spp.

- Isolated from blood cultures: clinical and microbiological aspects. *Med. Mycol.* 2008; **46 (6)**: 547 – 56.
52. **Alliot C, Desablens B, Garidi R, Tabuteau S.** Opportunistic infection with *Rhodotorula* in cancer patients treated by chemotherapy. Two case reports. *Clin. Oncol.* 2000; **12**:115-7.
53. **Kiraz N, Gulbas Z, Akgun Y.** Case report: *Rhodotorula rubra* fungemia due to use of indwelling venous catheters. *Mycoses* 2000; **43**:209-10.
54. **Petrocheilou-Paschou V, Prifti H, Kostis E, Papadimitriou C, Dimopoulos MA, Stamatelopoulos S.** *Rhodotorula* septicemia: case report and minireview. *Clin. Microbiol. Infect.* 2001; **7**:100-2.
55. **Chung JW, Kim BN, Kim YS.** Central venous catheter-related *Rhodotorula rubra* fungemia. *J. Infect. Chemother.* 2002; **8**:109-10.
56. **Hsueh PR, Teng LJ, Ho SW, Luh KT.** Catheter-related sepsis due to *Rhodotorula glutinis*. *J. Clin. Microbiol.* 2003; **41 (2)**: 857 – 9.
57. **Lo Re, Fishman NO, Nachamkin I.** Recurrent catheter-related *Rhodotorula rubra* infection. *Clin. Microbiol. Infect.* 2003; **9**:897-900.
58. **Pasqualotto GC, Copetti FA, Meneses CF, Machado AR, Brunetto AL.** Infection by *Rhodotorula* sp. in children receiving treatment for malignant diseases. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2005; **27 (4)**: 232 – 3.
59. **Perniola R, Faneschi ML, Manso E, Pizzolante M, Rizzo A, Sticchi Damiani A, Longo R.** *Rhodotorula mucilaginosa* outbreak in neonatal intensive care unit: microbiological features, clinical presentation, and analysis of related variables. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect Dis.* 2006; **25(3)**: 193-6.

60. **Luckman E.** *Rhodotorula mucilaginosa*. The Johns Hopkins Microbiology Newsletter. 2007; **Vol. 26**. No 16.
61. **Neofytos D, Horn D, De Simone JA Jr.** *Rhodotorula mucilaginosa* cateter-related fungemia in a patient with sickle cell disease: case presentation and literature review. South Med J. 2007; **100 (2)**: 198 – 200.
62. **Kofteridis D, Mantadakis E, Christidou A, Samonis G.** *Rhodotorula glutinis* fungemia successfully treated with fluconazole: report of two cases. Int. J. Infect. Dis. 2007; **11 (2)**: 179 – 180.
63. **Pamidimukkala U, Challa S, Lakshmi V, Tandon A, Kulkarni S, Raju SY.** Sepsis and meningoencephalitis due to *Rhodotorula glutinis* in a patient with systemic lupus erythematosus diagnosed at autopsy. Neurol. India. 2007; **55 (3)**: 304 – 7.
64. **Riedel DJ, Johnson JK, Forrest GN.** *Rhodotorula glutinis* fungemia in a liver-kidney transplant patient. Transpl Infect Dis. 2008; **10(3)**: 197-200.
65. **Pulvirenti F, Pasqua P, Falzone E, Maffeo F, Gugliara C, Guarneri L.** Sepsi da *Rhodotorula glutinis*. Descrizione di um caso clinico. Le Infezioni in Medicina. 2010; **2**: 124 – 6.
66. **Al-Obaid I, Khan ZU, Ahmad S, Emara M, Burhama M, Purohit P, Joseph L.** Persistent cateter-related *Rhodotorula mucilaginosa* fungemia in a leukemic child. J. Med. Mycol. 2011; **21 (2)**: 134 – 7.
67. **Mori T, Nakamura Y, Kato J, Sugita K, Murata M, Kamei K, Okamoto S.** Fungemia due to *Rhodotorula mucilaginosa* after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Trans. Infect. Dis. 2011; **Apr 28**: 1 – 4.



68. **Pinna A, Carta F, Zanetti S, Sanna S, Sechi LA.** Endogenous *Rhodotorula minuta* and *Candida albicans* endophthalmitis in na injecting drug user. Br. J. Ophthalmol. 2001; **85 (6)**: 759.
69. **Lanzafame M, Chechi G, Parinello A, Trevenzoli M, Cattelan AM.** *Rhodotorula glutinis*-related meningitis. J. Clin. Microbiol. 2001; **39 (1)**: 410.
70. **Zoyoa JR, Searle M, Lynn KL, Robson RA.** Successful treatment of CAPD peritonitis caused by *Rhodotorula mucilaginosa*. Perit. Dial. Int. 2001; **21 (6)**: 627 – 8.
71. **Merkur AB, Hodge WG.** *Rhodotorula rubra* endophthalmitis in an HIV positive patient. Br. J. Ophthalmol. 2002; **86 (12)**: 1444 – 5.
72. **Cutrona AF, Shah M, Himes MS, Miladore MA.** *Rhodotorula minuta*: an unusual fungal infection in hip-joint prosthesis. Am. J. Opthop. 2002; **31 (3)**: 137 – 40.
73. **Bawazeer AM, Hodge WG.** *Rhodotorula* infection in a corneal graft following penetrating keratoplasty. Can. J. Ophthalmol. 2003; **38 (3)**: 225 – 7.
74. **Soylu A, Demircioglu F, Turkmen M, Yucesoy M, Kavukcu S.** Unusual cause of peritonitis during peritoneal dialysis. *Rhodotorula rubra* and amphotericin B. Pediatr. Nephrol. 2004; **19 (12)**: 1426 – 8.
75. **Lifshitz T, Levy J.** *Rhodotorula rubra* keratitis and melting after repeated penetrating keratoplasty. Eur. J. Ophthalmol. 2005; **15 (1)**: 136 – 7.
76. **Alothman A.** *Rhodotorula* species peritonitis in a liver transplant recipient: a case report. Saudi J. Kidney Dis. Transpl. 2006; **17 (1)**: 47 – 9.

77. **Kaur R, Wadhwa A, Agarwal SK.** *Rhodotorula mucilaginosa*: an unusual cause of oral ulcers in AIDS patients. *AIDS*. 2007; **21 (8)**: 1068 – 9.
78. **Thakur K, Singh G, Agarwal S, Rani L.** Meningitis caused by *Rhodotorula rubra* in an human immunodeficiency virus infected patient. *Indian J. Med. Microbiol.* 2007; **25 (2)**: 166 – 8.
79. **Savini V, Sozio F, Catavitello C, Talia M, Manna A, Febbo F, Balbinot A, Di Bonaventura G, Piccolomini R, Parruti G, D'Antonio D.** Femoral prosthesis infection by *Rhodotorula mucilaginosa*. *Journal of Clinical Microbiology.* 2008; **46**: 3544 – 3545.
80. **Goyal R, Das S, Arora A, Aggarwal A.** *Rhodotorula mucilaginosa* as a cause of persistent femoral nonunion. *J. Postgrad. Med.* 2008; **54 (1)**: 25 – 27.
81. **Baradkar VP, Kumar S.** Meningitis caused by *Rhodotorula mucilaginosa* in human immunodeficiency virus seropositive patient. *Ann. Indian Acad. Neurol.* 2008; **11 (4)**: 245 – 7.
82. **Shinde RS, Mantur BG, Patil G, Parande MV, Parande AM.** Meningitis due to *Rhodotorula glutinis* in an HIV infected patient. *Indian J. Med. Microbiol.* 2008; **26 (4)**: 375 – 7.
83. **da Cunha MML, dos Santos LPB, Dornelas-Ribeiro M, Vermelho AB, Rozental S.** Identification, antifungal susceptibility and scanning electron microscopy of a keratinolytic strain of *Rhodotorula mucilaginosa* : a primary causative agent of onychomycosis. *FEMS Immunol. and Med. Microbiol.* 2009; **55**: 396 – 403.

84. **Fourtounas C, Dousdampanis P, Hardalias A, Vlachojannis JG.** CAPD-related peritonitis caused by *Rhodotorula mucilaginosa*. *Peritoneal Dialysis International*. 2009; **29 (5)**: 581.
85. **Fung HB, Martyn CA, Shahidi A, Brown ST.** *Rhodotorula mucilaginosa* lymphadenitis in a HIV-infected patient. *Int. J. Infec. Dis.* 2009; **13 (1)**: 27 – 29.
86. **Unal A, Kocyigit I, Sipahioglu MH, Tokgoz B, Oymak O, Utas C.** Fungal peritonitis in peritoneal dialysis: an analysis of 21 cases. *Int. Urol. Nephrol.* 2011; **43 (1)**: 211 – 3.

**Table 1 – Reports of *Rhodotorula Fungemia* (2000 – 2011)**

Reference	Number of described cases	Species	Underlying disease
44	7	<i>R. mucilaginosa</i>	LEU/COR/ES/LIP/TC/F
50	10	<i>R. mucilaginosa</i> (8)/ <i>R. glutinis</i> (2)	SBD/LT/TPN/AIDS/CSC/ALL/ NO
51	25	<i>R. mucilaginosa</i>	NHL/AA/NEU/HBC/AML/BLY/ HLY/NO+/SCA/SBD/ALL/CLD INHL
52	2	<i>R. glutinis/R. mucilaginosa</i>	LY/CSC
53	1	<i>R. mucilaginosa</i>	LY
54	1	<i>R. mucilaginosa</i>	LY/TPN
55	2	<i>R. mucilaginosa</i>	AML
56	1	<i>R. glutinis</i>	NC
57	1	<i>R. mucilaginosa</i>	SBD/TPN
58	3	<i>Rhodotorula</i> spp.	AML/ES/C
59	4	<i>R. mucilaginosa</i>	PRE/FLU/PB
60	1	<i>R. mucilaginosa</i>	AML
61	1	<i>R. mucilaginosa</i>	SCA
62	2	<i>R. glutinis</i>	PB/PBSAT
63	1	<i>R. glutinis</i>	SLE
64	1	<i>R. glutinis</i>	SOT
65	1	<i>R. glutinis</i>	DM/LC
66	1	<i>R. glutinis</i>	ALL
67	1	<i>R. mucilaginosa</i>	MS/BMT

LEU: Leukaemia; COR: Corticoid; ES: Ewing Sarcome; LIP: Liposarcoma; TC: Testicular Cancer; F: Fusariosis; SBD: Short bowel disease; LT: Lung transplant; TPN: Total parenteral nutrition; AIDS: Acquired imune deficiency syndrome; CSC: Central nervous system cancer; ALL: Acute lymphocytic leukaemia; NO: No disease; NHL: Non-Hodgkin lymphoma; AA: Aplastic anemia; NEU: Neuroblastoma; HBC: Hepatitis B virus cirrhosis; AML: Acute myeloid leukaemia;

BLY: Burckitt Lymphoma; HLY: Hodgkin Lymphoma; + : The patient had liver abscess caused by *S. aureus*; SCA: Sickle cell anemia; CLD: Congenital liver disease; INHL: Intestinal Non-Hodgkin lymphoma; LY: Lymphoma; NC: Nasopharynx Cancer; C: Cancer; PRE: Prematurity; FLU: Fluconazole profilaxis; PB: Previous bacteremia; PBSAT: Previous broad spectrum antibiotic therapy; SLE: Systemic lupus erythematosus; SOT: Solid organ transplant; DM: Diabetes mellitus; LC: Liver cirrhosis; MS: Myelodysplastic syndrome; BMT: Bone marrow transplant

**Table 2 – Reports *Rhodotorula* infections other than fungemias from 2000 to 2011**

Reference	Species	Underlying disease	Disease	Treatment	Outcome
68	<i>R. minuta</i>	HCV	Endophthalmitis	TA + Ketoconazol	Vitrectomy
69	<i>R. glutinis</i>	NO	Meningitis	AmB	Cure
70	<i>R. mucilaginosa</i>	CRF	Peritonitis	C + Ketoconazol	Cure
71	<i>R. mucilaginosa</i>	AIDS	Endophthalmitis	SA + TA	Enucleation
72	<i>R. minuta</i>	NA	Arthroplasty infection	AmB + Bac	Reimplantation
73	<i>Rhodotorula</i> spp.	NO	Keratitis	TA	Cure
74	<i>Rhodotorula</i> spp.	NO	Peritonitis	C + IPA	Cure + H
75	<i>R. mucilaginosa</i>	NO	Keratitis	SA + TA	Cure
76	<i>Rhodotorula</i> spp.	SOT	Peritonitis	C + AmB	Death
77	<i>R. mucilaginosa</i>	AIDS	Oral ulcerations	FLU + ITRA	Cure

79	<i>R. mucilaginosa</i>	AIDS	Meningoencephalitis	AmB + 5FC	Death
80	<i>R. mucilaginosa</i>	AIDS + Surgery	FPI	AmB	Cure
81	<i>R. mucilaginosa</i>	Surgery	PFN	AmB	Bone grafting
82	<i>R. mucilaginosa</i>	AIDS + TB	Meningitis	AmB	Cure
83	<i>R. glutinis</i>	AIDS	Meningitis	AmB	Cure
84	<i>R. mucilaginosa</i>	NO	Onychomycosis	NA	NA
85	<i>R. mucilaginosa</i>	CRF	Peritonitis	C + AmB	Cure
86	<i>R. mucilaginosa</i>	AIDS + CRF	Lymphadenitis	ITRA	Cure
87	<i>R. mucilaginosa</i>	CRF	Peritonitis	C + AmB	Cure + H

HCV: Hepatitis C infection; TA: Topical amphotericin; NO: No underlying disease; AmB: Amphotericin B; CRF: Chronic renal failure; C: Catheter removal; AIDS: Acquired immune deficiency syndrome; SA: Systemic amphotericin; NA: Not available; Bac: Bacitracin; IPA: Intraperitoneal amphotericin; H: Hemodialysis; SOT: Solid organ transplant; FLU: Fluconazole; ITRA: Itraconazole; SLE: Systemic lupus erythematosus; 5FC: 5-Fluorocytosine; FPI: Femoral prosthesis infection; PFN: Persistent femoral nonunion; TB: Tuberculosis

**Fig 1** – Skin lesions in a Southern sea lion published by Alvarez-Perez et al., 2010.



## 6. Artigo II

Este artigo foi submetido e aceito pela revista *Acta Pathologica, Microbiologica et Immunologica Scandinavica* (APMIS).

**DOI:** 10.1111/j.1600-0463.2011.02829.x

### **Experimental Rhodotorulosis infection in rats**

FERNANDA WIRTH and LUCIANO Z. GOLDANI

Infectious Diseases Unit, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade

Federal do Rio Grande do Sul,

Porto Alegre, Brazil

**Abstract:** The low pathogenicity of *Rhodotorula* spp. is probably related to its reduced ability to grow at 37 °C, an attribute typically enhancing virulence of pathogenic strains. Animal experimentation is a valuable tool to study the pathogenesis of unusual human mycosis, such as *Rhodotorula* infection. The authors describe the first experimental model of disseminated *Rhodotorula* infection described in the literature and comment the relevant histopathologic aspects of the infection. Our results showed that the most affected organs by *R. mucilaginosa* were the lungs, spleen, and especially the liver which presented



severe degree of infection. Considering the animals were highly immunocompromised, histopathology of the involved affected organs revealed few epithelioid cells and multinuclear giant cells in association with abundant yeast forms with occasional granuloma formation.

**Key words:** Rhodotorula; experimental infection; rat; animal model.

*Rhodotorula* is a genus of yeasts, color classified in the family of *Cryptococcaceae*, subfamily of *Rhodotorulalodeae* (1) *Rhodotorula* species are often present in ambient air, as well as colonizing skin, sputum, urine, and feces (2) During the last two decades, *Rhodotorula* spp. have emerged as opportunistic pathogens, particularly in immunocompromised patients (3). Fungemia associated with catheters, endocarditis, peritonitis, meningitis, and endophthalmitis is one of the most common infections reported in the literature (4). The *Rhodotorula* genus contains eight species, of which *R. mucilaginosa* is the most common cause of infections (1). In a study conducted in our institution, a total of 76 454 blood culture bottles collected in 5 years, 10 bottles from seven patients showed growth of *R. mucilaginosa* (5). Most of the fungemia caused by *Rhodotorula* is mainly associated to the use of central venous catheters, lymphoproliferative disorders, and solid tumors associated to the use of steroids and chemotherapy (4, 6–26). The catheter is considered the gateway to most of fungemia by *Rhodotorula*. However, translocation of this fungus in the gastrointestinal tract into the bloodstream appears to be another port of entry in patients without central venous catheter. The development of experimental animal models has proven to be a useful and appropriate tool for studying the pathogenesis and analysis of the

effectiveness of antifungal drugs in various fungal infections, such as candidiasis, paracoccidioidomycosis, coccidioidomycosis, and blastomycosis. Considering that Rhodotorulosis is an unusual infection in which most of the current knowledge is based on description of case reports, the authors develop animal model to understand the main aspects of *Rhodotorula*

## **MATERIALS AND METHODS**

### **Animals**

Nine Wistar rats (Universidade Federal de Pelotas, RS, Brazil) weighing 250–350 g were used for all experiments. The rats were housed (five per cage) in pre-sterilized cages and had access to free diet and water ad libitum in the biohazard isolation suite at the experimental laboratory in Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil. Animals were kept under strict hygienic conditions. Animals were checked daily, and mortality was recorded for up to 40 days. The groups were divided into five animals for infected group and four animals for the control group.

### **Fungal inoculum**

The isolate of *R. mucilaginosa* was isolated from an immunocompromised patient with *Rhodotorula* fungemia. Two days prior to challenge, the isolate was cultured in Sabouraud's dextrose agar. On the day of the challenge, culture plates were excised with a sterile scalpel blade and rinsed twice with saline solution. The final pellet was resuspended in saline, the concentration of yeasts in 1 mL of saline

solution was counted using a hemacytometer, and the number of viable yeast cells administered to the rats was determined after plating the solution in Sabouraud dextrose plates. Rats were inoculated with 1 mL suspension containing  $1.4 \cdot 10^{10}$  colony forming unit of *R. mucilaginosa*.

### **Immunosuppression**

Cyclophosphamide was administered by intraperitoneal injections to both groups of animals at a dose of 50 mg/kg twice a week for 15 days. Rats in the infected group were inoculated by intraperitoneal route with *Rhodotorula* after 15 days of immunosuppression. On day 16, the dose was decreased to 25 mg/kg twice a week to both groups and this dose was maintained throughout the remainder experiment.

### **Histopathologic analysis**

As the animals were dying, the organs were collected and one fragment of each one was sent to the Pathology Service of Hospital de Clínicas de Porto Alegre. The collected organs were: liver, lungs, heart, kidneys, and spleen. The fragments of organs were preserved in 10% buffered formalin for 24 h before being processed. Paraffin blocks were cut into 5-um thick sections which were stained using hematoxylin and eosin and Grocott-methenamide silver. The fungal burden classification was due to the number of yeast cells by field in the 400x magnification in the microscope. The classifications used were: severe, moderate, few, and none. Severe infection had more than 20 yeast cells by high power field (hpf), the moderate infection had from 10 to 20 yeast cells/hpf, the few infection had from 1

to 10 yeast cells/hpf, and none had no yeast cell/hpf). The study was approved by the local institutional ethics committee.

## Results

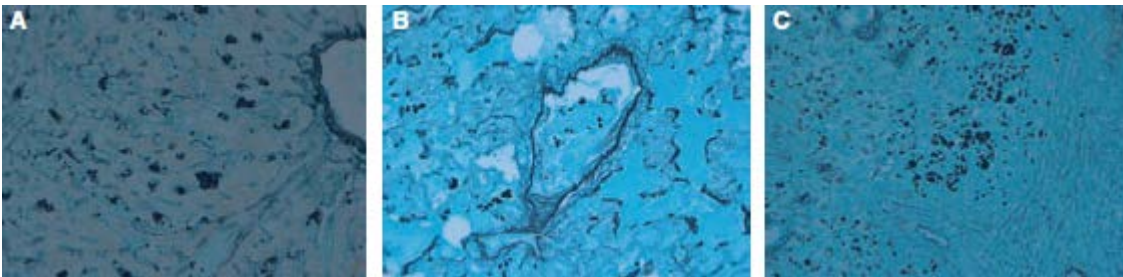
*Rhodotorula*-Infected group and control group did not differ significantly in body weight during the experiment (data not shown). No animal was sacrificed after the 40th day. Mortality was observed for 40 days and did not differ significantly between infected and control groups. In the infected group of animals, the deaths occurred on days 4th, 18th, 25th, 32nd, and 36th after the fungal inoculum. In the control group of animals, the deaths occurred on days 1st, 4th, 11th, and 28th after the infected group received the fungal inoculum (Fig. 1). As shown in Fig. 2, histopathologic analysis of the immunosuppressed animals induced by cyclophosphamide revealed that the liver, lungs, and spleen presented severe to moderate degree of *Rhodotorula* infection characterized by a mixed inflammatory infiltrate composed with neutrophils, lymphocytes, macrophages / monocytes, rare epithelioid cells with numerous small yeast- cell forms. A granulomatous reaction was occasionally observed in the liver (Fig. 3). The granuloma was compact, circumscribed and composed by epithelioid and giant cells. In contrast, the heart and kidney presented a mild degree of infection characterized by the presence of occasional small yeast forms with minimal to no inflammatory reaction (Fig. 4).

## DISCUSSION

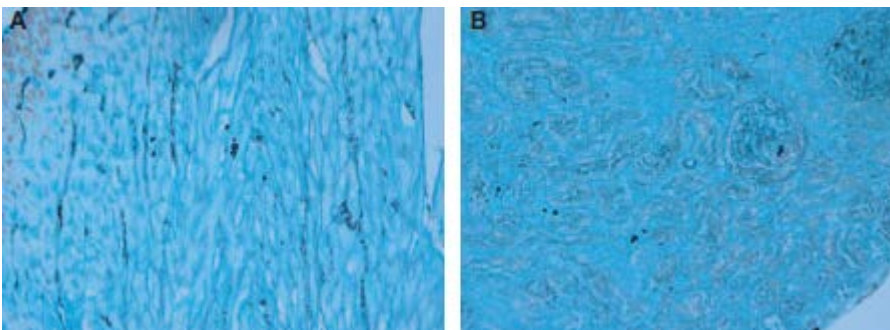
The generally low pathogenicity of *Rhodotorula* spp. is probably related to its reduced ability to grow at 37° C, an attribute typically enhancing virulence of pathogenic strains (3). Several clinical and environmental isolates of *R. glutinis* complex have been reported to grow at 37 °C, however, it should be noted that the species *R. toruloides* often misidentified as *R. glutinis*, and hence included in the *R. glutinis* complex, can grow at 37°C. Other explanations probably derive from the scarce ability of these yeasts to secrete degradative enzymes, such as proteinase<sup>110</sup> and phospholipases, which may be associated with pathogenic processes caused by opportunistic yeasts. Animal experimentation is a valuable tool to study the pathogenesis of relevant human mycosis (27). To date, this is the first experimental model of *Rhodotorula* infection developed in animals. The main features of our animal model of disseminated *Rhodotorula* infection are summarized in Table 1. Although hematogenous route through central venous catheter infection and translocation from the gastrointestinal tract are the main portal entry of *Rhodotorula* in humans, intraperitoneal injection of the fungus has gained acceptance in different models of experimental mycosis, because it is an easy procedure with reproducibility and effectiveness. Considering the high concentration of the inoculum necessary to cause infection, we were not able to inject this inoculum through the tail vein of the animals. Rats were susceptible to the infection after intense suppression of cellular immunity induced by cyclophosphamide and inoculation of a high concentration of yeasts (28). We have previously tried cortisone-induced immunosuppression and lower doses of cyclophosphamide in rats and we were not able to develop disseminated *Rhodotorula* infection (data not shown). Toxic effects including hemorrhagic cystitis

and a high degree of immunosuppression induced by cyclophosphamide resulting in opportunistic infections contributed to the overall mortality in the control rats, and a similar mortality rate when compared with the infected rats. In fact, *Rhodotorula* strains appear to be virulent than the more common yeast pathogens such as *Candida*. Severe immunosuppression and infection probably due to a high concentration of the fungus through infected venous catheters in patients have been reported in the literature (8–16). Our results showed that the most affected organs by *R. mucilaginosa* were the lungs, spleen and especially the liver which presented severe degree of infection. Interestingly, liver abscesses have been previously described in an immunocompromised host with acute myelogenous leukemia (22). These three organs can be considered the major marker for measuring intensity of infection and therapeutic efficacy in this experimental model. Considering the animals were highly immunocompromised, histopathology of the involved affected organs revealed few epithelioid cells and multinuclear giant cells in association with abundant yeast forms with occasional granuloma formation. In summary, this was an interesting animal model to explore further studies focusing pathogenic mechanisms and future therapeutic options for *Rhodotorula* infection.

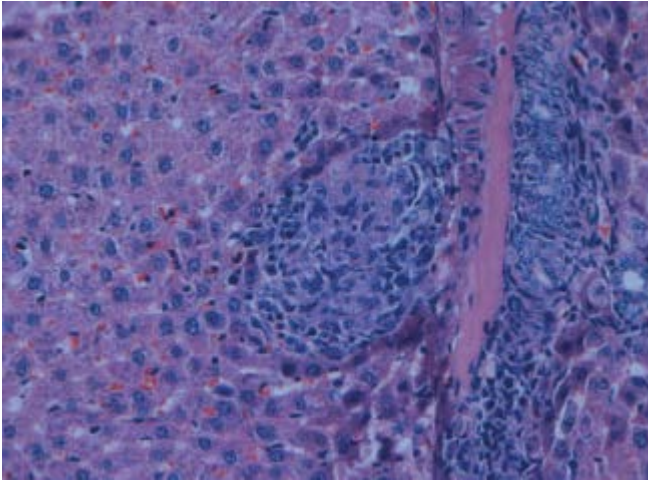
**Fig. 1.** Time of death of the rats infected by *Rhodotorula mucilaginosa*.



**Fig. 2.** Liver (A), lung (B), and spleen (C) sections stained by Gomori's methenamine-silver demonstrated severe infection with numerous yeast cells of *Rhodotorula mucilaginosa* (400· magnification).



**Fig. 3.** Heart (A), and kidney (B) sections stained by Gomori's methenamine-silver demonstrated mild infection with few yeast cells of *Rhodotorula mucilaginosa* (400· magnification).



**Fig. 4.** Presence of granulomatous inflammation in the liver of rats with *Rhodotorula* infection (hematoxylin-eosin stain, 400· magnification).

Table 1. Characteristics of the experimental model of disseminated  
*Rhodotorula* infection in rats

---

Intense immunosuppression with cyclophosphamide
High concentration of the inoculum ( $10^{10}$ cfu)
Dissemination of the infection through intraperitoneal inoculation
Lungs, liver and spleen were the most affected organs
Similar rate of mortality between infected and control group due to the high degree of immunosuppression and toxic effects of cyclophosphamide
Histopathology showing abundant yeast forms with occasional granuloma formation in target organs

---



## REFERENCES

1. Vartivan SE, Anaissie EJ, Bodey JP. Emerging pathogens in immunocompromised patients: classification, diagnosis and management. Clin Infect Dis 1993;17:S487–91.
2. Anaissie E, Bodey GP, Kantarijian H, RO J, Vartivarian SE, Hopfer R, et al. New spectrum of fungal infections in patients with cancer. Ver Infect Dis 1989;11:369–78.
3. Hazen KC. New and emerging yeast pathogens. Clin Microbiol Rev 1995;8:462–478.
4. Samonis G, Anatoliotaki M, Apostolakou H, Maraki S, Mavroudis D, Georgoulas V. Transient fungemia due to *Rhodotorula rubra* in a cancer patient: case report and review of the literature. Infection 2001;29:173–176.
5. Colombo AL, Dantas LS, Abramczyk ML, Cypriano M, Fischman O, Lazzetti AV, et al. *Rhodotorula glutinis* fungemia: a Case Report and Literature Review. Braz J Infect Dis 1997;1:204–7.
6. Donald FE, Sharp JF, Firth JL, Crowley JL, Ispahani P. *Rhodotorula rubra* ventriculitis. J Infect 1988;16:187–91.
7. Eisenberg ES, Alpert BE, Weiss RA, Mittman N, Soeiro R. *Rhodotorula rubra* peritonitis in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. Am J Med 1983;75:349–52.
8. Fanci R, Pecile P, Martinez RL, Fabbri A, Nicoletti P. Amphotericin B treatment of fungemia due to unusual pathogens in neutropenic patients: report of two cases. J Chemother 1997;9:427–30.

9. Goldani LZ, Craven DE, Sugar AM. Central venous catheter infection with *Rhodotorula minuta* in a patient with AIDS taking suppressive doses of fluconazole. *J Med Vet Mycol* 1995;33: 267–70.
10. Kiehn TE, Gorey E, Brown AE, Edwards FF, Armstrong D. Sepsis due to *Rhodotorula* related indwelling central venous catheters. *Clin Infect Dis* 1992;14:841–6.
11. Kiraz N, Gulbas Z, Akgun Y. Case report: *Rhodotorula rubra* fungemia due to use of indwelling venous catheters. *Mycoses* 2000;43:209–10.
12. Leeber DA, Scher I. *Rhodotorula* fungemia presenting as “endotoxic” shock. *Arch Intern Med* 1969;123:78–81.
13. Leibovitz E, Rigaud M, Chandwani S, Kaul A, Greco MA, Pollack H, et al. Disseminated fungal infections in children infected with human immunodeficiency virus. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10: 888–94.
14. Lo RE, Fishman NO, Nachamkin I. Recurrent catheter-related *Rhodotorula rubra* infection. *Clin Microbiol Infect* 2003;9:897–900.
15. Louria DB, Greenberg SM, Molander DW. Fungemia caused by certain nonpathogenic strains of the family *Cryptococcaceae*. *N Engl J Med* 1960;263:1281–4.
16. Lui AV, Turett GS, Karter DL, Bellman PC, Kislak JW. Amphotericin B lipid complex in an AIDS patient with *Rhodotorula rubra* fungemia. *Clin Infect Dis* 1998;27:892–3.
17. Marinova I, Szabadosova V, Brandeburova O, Krcmery V Jr. *Rhodotorula* spp. fungemia in immunocompromised boy after neurosurgery successfully treated with

miconazole and 5-flucytosine: case report and review of the literature. *Chemotherapy* 1994;40:287–9.

18. Naveh Y, Friedman A, Merzbach D, Hashman N. Endocarditis caused by *Rhodotorula* successfully treated with 5-fluorocytosine. *Br Heart J* 1975;37:101–4.

19. Petrocheilou-Paschou V, Prifti H, Kostis E, Papadimitriou C, Dimopoulos MA, Stamatelopoulos S. *Rhodotorula* septicemia: case report and minireview. *Clin Microbiol Infect* 2001;7:100–2.

20. Pien FD, Thompson RL, Deye D, Roberts GD. *Rhodotorula* septicemia. Two cases and a review of the literature. *Mayo Clin Proc* 1980;55:258–60.

21. Pore RS, Chen J. Meningitis caused by *Rhodotorula*. *Sabouraudia* 1976;14:331–5.

22. Rusthoven JJ, Feld R, Tuffnell PG. Systemic infection by *Rhodotorula* spp. in immunocompromised host. *J Infect* 1984;8:241–6.

23. Shelburne PF, Carey RJ. *Rhodotorula* fungemia complicating staphylococcal endocarditis. *JAMA* 1962;180:38–42.

24. Zaas AK, Boyce M, Schell W, Lodge BA, Miller JL, Perfect JR. Risk of Fungemia due to *Rhodotorula* and antifungal susceptibility testing of *Rhodotorula* isolates. *J Clin Microbiol* 2003;41:5233–5.

25. Alliot C, Desablens B, Garidi R, Tabuteau S. Opportunistic infection with *Rhodotorula* in cancer patients treated by chemotherapy. Two case reports. *Clin Oncol* 2000;12:115–7.

26. Diekema DJ, Petroelje B, Messer SA, Hollis RJ, Pfaller MA. Activities of available and investigational antifungal agents against *Rhodotorula* species. *J Clin Microbiol* 2005;43:476–8.

27. Steinbach WJ, Perfect JR, Schell WA, Walsh TJ, Benjamin DK Jr. In vitro analyses, animal models, and 60 clinical cases of invasive *Aspergillus terreus* infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:3217–25.
28. Mangano K, Nicoletti A, Patti F, Donia M, Malaguarnera L, Signorelli S, et al. Variable effects of cyclophosphamide in rodent models of experimental allergic encephalomyelitis. *Clin Exp Immunol* 2010;125:159–68.