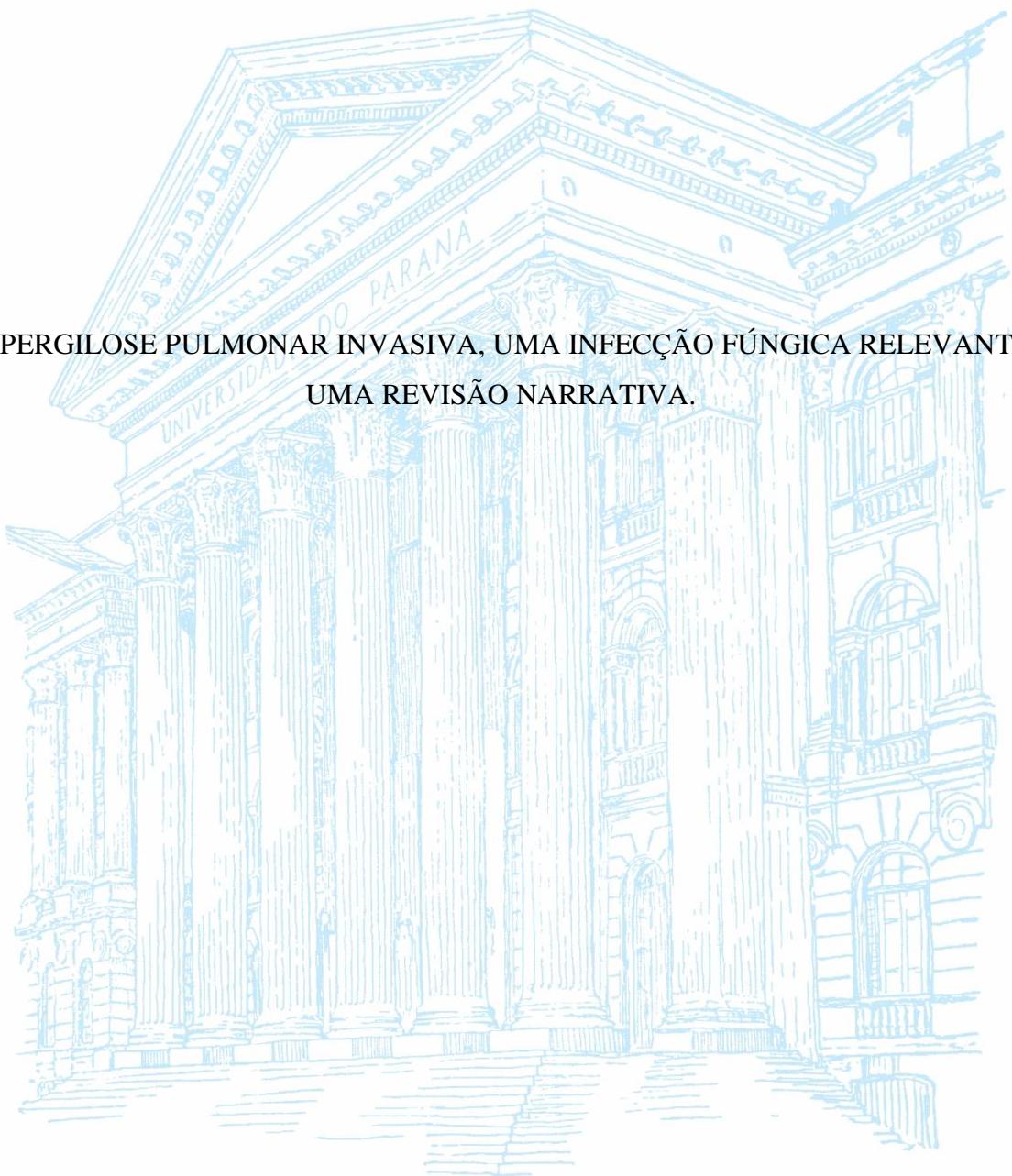


UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

GABRIELA SZABO DE CASTRO

ASPERGIOSE PULMONAR INVASIVA, UMA INFECÇÃO FÚNGICA RELEVANTE:  
UMA REVISÃO NARRATIVA.



CURITIBA-PR

2024

GABRIELA SZABO DE CASTRO

ASPERGILOSE PULMONAR INVASIVA, UMA INFECÇÃO FÚNGICA RELEVANTE:  
UMA REVISÃO NARRATIVA.

Monografia apresentada ao curso de Graduação em Ciências Biológicas, Setor de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel.

Orientador(a): Prof(a). Dr(a). Patrícia do Rocio Dalzoto.

CURITIBA-PR

2024

## **TERMO DE APROVAÇÃO**

**GABRIELA SZABO DE CASTRO**

### **ASPERGILOSE PULMONAR INVASIVA, UMA INFECÇÃO FÚNGICA RELEVANTE: UMA REVISÃO NARRATIVA**

Monografia apresentada ao curso de Ciências Biológicas, Setor de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Ciências Biológicas.

---

Prof(a). Dr(a). PATRÍCIA DO ROCIO DALZOTO

Orientador(a)

Departamento de Patologia Básica, Universidade Federal do Paraná

---

Prof(a). Dr(a). IDA CHAPAVAL PIMENTEL

Departamento de Patologia Básica, Universidade Federal do Paraná

---

Prof(a). Dr(a). LUCY ONO

Departamento de Patologia Básica, Universidade Federal do Paraná

Cidade, \_\_ de Dezembro de 2024.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço em primeiro lugar a minha família, pelo apoio incondicional e por estarem sempre ao meu lado, a cada etapa desse percurso.

Em especial à minha mãe, cuja força, carinho e incentivo constante foram pilares fundamentais para a minha chegada até este momento. Ao meu pai, pelas conversas e perspectivas futuras que por muito me impulsionaram nesse trajeto.

Também sou grata aos meus colegas, pela amizade, cumplicidade e por momentos compartilhados, sendo difíceis ou fáceis, durante o curso.

E ao meu melhor amigo, meu irmão, que por muitas vezes me ouviu falar por horas inteiras sobre como a biologia é incrível e a ciência é necessária, sem sequer reclamar ou fingir interesse, sempre participando e compartilhando o mesmo sentimento de fascínio.

E por fim, agradeço a minha orientadora que, com sua dedicação, paciência e inteligência, me guiou e motivou para alcançar este objetivo e me ensinou que fazer ciência é um trabalho árduo, belo e gratificante.

## RESUMO

Os fungos do gênero *Aspergillus* spp. pertencem ao Domínio Eukarya, inclusos no Reino Fungi, sub-reino Dikarya, Filo Ascomycota, Classe Eurotiomycetes, Ordem Eurotiales e Família Aspergillaceae. São ubíquos e observados nos mais diversos ambientes, como solo, plantas, construções civis e até dentro de residências. Cerca de 20 espécies das centenas já descritas, apresentam potenciais de virulência e nocividade à saúde humana. A forma principal de dispersão dos esporos para a sua reprodução é majoritariamente feita pelo ar. Contudo, quando inalado, pode oferecer riscos à saúde humana, caso os mecanismos de defesa imunológicos necessários para combater a fixação do fungo nas vias respiratórias superiores, seja falho. Existem diferentes tipos de infecção por *Aspergillus* spp. sendo a Aspergilose Pulmonar Invasiva, a mais severa delas. A taxa de mortalidade é alta e o acometimento principal é de pacientes em situação de imunodeficiência, causados por erros inatos, supressão medicamentosa e depleção por imunoterapia. Ao longo dos anos, as espécies de *Aspergillus* spp., tem se diferenciado e apresentado características de resistência e fatores de virulência que tornam ainda mais difícil a prevenção, diagnose e tratamento da doença. Com o avanço das técnicas moleculares e os estudos de áreas correlatas da genética de micro-organismos, tornou-se possível a identificação e ação clínica. Embora existam divergências entre as técnicas empregadas, há uma demanda científica para o aprimoramento de técnicas que permeia as últimas duas décadas. O presente trabalho utilizou as plataformas Google Acadêmico, PubMed e Portal de Periódico da CAPES, na intenção de levantar informações em textos publicados em língua inglesa e portuguesa, entre os anos 2000 e 2024. Foram empregadas as palavras-chave “Aspergiloma”, “*Aspergillus* spp.”, “Aspergilose Pulmonar”, “Antifúngicos”, “Microbiologia”, “Infecção fúngica”, “Aspergillosis”, “Invasive Aspergillosis”, “Fungal Infections”, “Fungal Pathology” e “Fungal treatment”, resultando em 97 textos científicos. Foram divididos por países de origem, local de publicação e tipo textual, a fim de obter um horizonte sobre o interesse científico e abordagem da infecção em cada país. Salienta-se através desta revisão, as convicções atreladas à patogenicidade do fungo e etiologia da doença, além da necessidade de desenvolvimento de novas técnicas de biologia molecular minimamente invasivas, assim como o destaque à divulgação científica de aspectos da infecção para as práticas clínicas.

**Palavras-chave:** aspergilose; infecção fúngica; fatores de virulência; microbiologia; fungos.

## ABSTRACT

*Aspergillus* spp. Fungi belong to the Domain Eukarya, within the kingdom Fungi, sub-kingdom Dikarya, phylum Ascomycota, class Eurotiomycetes, order Eurotiales, and family Aspergillaceae. They are ubiquitous and found in diverse environments, including soil, plants, buildings, and even inside homes. About 20 out of the hundreds already described species exhibit virulence potential and pose health risks to humans. Their spores are primarily dispersed through the air for reproduction. However, when inhaled, they can threaten the host's health if the immune defense mechanisms necessary to combat fungal adherence in the upper respiratory tract are lacking. There are different types of infections caused by *Aspergillus* spp., with invasive pulmonary aspergillosis being the most severe. This infection has a high mortality rate, primarily affecting patients with immunodeficiency due to congenital errors, medication-induced suppression, or depletion from immunotherapy. Over the years, *Aspergillus* spp. Species have developed resistance traits and virulence factors, making disease prevention, diagnosis, and treatment increasingly challenging. With advances in molecular techniques and related studies in microbial genetics, clinical identification and intervention have become possible. Although there are differences among employed techniques, scientific demand for refinement has spanned the past two decades. This study used google scholar, pubmed, and the capes journal portal to gather information from english and portuguese texts published between 2000 and 2024. Keywords such as “Aspergiloma”, “*Aspergillus* spp.”, “Pulmonary Aspergillosis”, “Antifungals”, “Microbiology”, “Aspergillosis”, “Invasive Aspergillosis”, “Fungal infections”, “Fungal Pathology” and “Fungal treatment” were used, resulting in 97 scientific texts. These were categorized by country of origin, publication location, and type of text to provide an overview of scientific interest and approaches to infection in each country. This review emphasizes the fungal biopathology and disease etiology, the need for developing minimally invasive molecular biology techniques, and the importance of scientific dissemination regarding infection aspects for clinical practice.

**Keywords:** aspergillosis; fungal infection; virulence factors; microbiology; fungi.

## **LISTA DE TABELAS**

TABELA 1. LOCAIS DE PUBLICAÇÃO E QUANTIFICAÇÃO DE TEXTOS ACADÊMICOS PUBLICADOS.....	39
TABELA 2. RELAÇÃO ENTRE NÚMERO DE PUBLICAÇÕES POR PAÍS E LINGUAGEM .....	41

## **LISTA DE GRÁFICOS E FIGURAS**

FIGURA 1. MORFOLOGIA DE <i>A. terreus</i> .....	18
FIGURA 2. MORFOLOGIA DE <i>A. fumigatus</i> .....	19
FIGURA 3. MORFOLOGIA DE <i>A. niger</i> .....	20
FIGURA 4. MORFOLOGIA DE <i>A. flavus</i> .....	21
GRÁFICO 1. ARTIGOS SOBRE ASPERGIOSE PULMONAR INVASIVA PUBLICADOS ENTRE OS ANOS 2000 E 2024, PESQUISADOS NO PUBMED. ....	42
GRÁFICO 2. ARTIGOS SOBRE ASPERGIOSE PULMONAR INVASIVA PUBLICADOS ENTRE OS ANOS 2000 E 2024, PESQUISADOS NO GOOGLE ACADÊMICO. ....	43
GRÁFICO 3. ARTIGOS SOBRE ASPERGIOSE PULMONAR INVASIVA PUBLICADOS ENTRE OS ANOS 2000 E 2024, PESQUISADOS NO PORTAL DE PERIÓDICOS DA CAPES.....	44

## LISTA DE ABREVIATURAS

ABCD	Dispersão coloidal de Anfotericina B
ABLC	Complexo lipídico de Anfotericina B
ACE2	Enzima conversora da angiotensina 2
AMB	Anfotericina B lipossomal
AMBd	Anfotericina B desoxicolato
ANFB	Anfotericina B
APAC	Aspergilose Pulmonar associada à COVID-19
APAI	Aspergilose Pulmonar associada à Influenza
API	Aspergilose Pulmonar Invasiva
BPF	Branqueador Óptico Blankophor-P-FluÈssig
CAS	Caspofungina
cycA	Transportador D-serina/D-alanina/glicina
CYP	Citocromo P
DEC-1	Dectina 1
DFPA	Técnicas de detecção de fragmentos polimórficos ampliados
ETs	Elementos Transponíveis
FK463	Micafungina
FKS	Gene codificador da 1,3-β-D-glucano sintase
HapX	Fator de transcrição bZIP
H3K4me3	Trimetilação da Histona 3, no resíduo de lisina 4.
H3K9me3	Trimetilação da Histona 3, no resíduo de lisina 9.
GliZ	Regulador transcricional da biossíntese de gliotoxina
GM	Antígeno Galactomanana
kDa	Unidade de medida peso molecular, Quilo-Daltons
IgA	Imunoglobulina A
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
IGPD	Imidazol-glicerol-fosfato desidratase
IL	Interleucinas
INFY	Interferon gamma
ITC	Itraconazol
leaA	Proteínas nucleares da família LEA

LBA	Lavado broncoalveolar
LFA-IMMY	Fluxo Lateral de <i>Aspergillus</i> spp.
MAss	Macrófagos alveolares
MIP-1 $\alpha$	Proteínas inflamatórias de macrófagos
mTOR	Alvo da rapamicina em mamíferos; proteína quinase.
MYD88	O fator de diferenciação mielóide 88
NADPH	Nicotinamida-Adenina Dinucleotídeo Fosfato Trifosfopiridina
NOD-2	Nucleotide-Binding Oligomerization Domain 2
Nts	Neutrófilos intactos
PAMPs	Padrões moleculares associados a patógenos
PI3K	Fosfatidilinositol-3-quinase
PIG	Gene posicional do plasminogênio
POS	Posaconazol
qPCR	Reação de Cadeia de Polimerase em tempo real
RX	Exame radiológico
Sid	Sideróforos
SNC	Sistema Nervoso Central
SNP	Polimorfismos de nucleotídeo único
SPD	Proteínas surfactantes pulmonares
SYK	Proteína Tirosina-quinase
TC	Tomografia Computadorizada
TCTH	Transplante de células tronco hematopoiéticas
TH1	Célula T helper 1
TLRs	Receptores Toll-Like
TFN	Fator de Necrose Tumoral
TNF- $\alpha$	Fator de Necrose Tumoral Alfa
TNFR-1	Fator de Necrose Tumoral 1
VOR	Voriconazol
1,3 $\beta$ DG	1,3- $\beta$ - D- glucanos

## **LISTA DE SÍMBOLOS**

<sup>TM</sup>- marca registrada

$\alpha$ - alpha

$\beta$ - beta

$\gamma$ -gamma

% - porcentagem

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>13</b>
<b>2 OBJETIVOS .....</b>	<b>15</b>
<b>2.1 OBJETIVO GERAL .....</b>	<b>15</b>
<b>2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....</b>	<b>15</b>
<b>3 MATERIAIS E MÉTODOS.....</b>	<b>16</b>
<b>4 RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>17</b>
<b>4.1 TAXONOMIA .....</b>	<b>17</b>
4.1.1 <i>Aspergillus terreus</i> .....	18
4.1.2 <i>Aspergillus fumigatus</i> .....	19
4.1.3 <i>Aspergillus niger</i> .....	19
4.1.4 <i>Aspergillus flavus</i> .....	20
<b>4.2 ETIOLOGIA DA ASPERGILOSE PULMONAR INVASIVA .....</b>	<b>21</b>
4.2.1 Respostas imunológicas.....	21
<b>4.3 FATORES DE VIRULÊNCIA DE <i>Aspergillus spp</i>.....</b>	<b>23</b>
4.3.1 Micotoxinas .....	23
<b>4.4 ASPECTOS INTRÍNSECOS DE <i>Aspergillus spp</i>.....</b>	<b>24</b>
4.4.1 Polimorfismos associados à suscetibilidade e resistência .....	25
<b>4.5 PROCESSOS METABÓLICOS DE <i>Aspergillus spp</i>. .....</b>	<b>26</b>
4.5.1 Homeostase do ferro .....	26
4.5.2 Via da calcineurina .....	27
<b>4.6 FATORES DE RISCO DO HOSPEDEIRO .....</b>	<b>28</b>
<b>4.7 PATOLOGIA .....</b>	<b>29</b>
4.7.1 ASpergilomas e a broncoscopia .....	29

4.7.2 Hemoptise e o lavado broncoalveolar .....	30
<b>4.8 ASPECTOS CLÍNICOS .....</b>	<b>31</b>
4.8.1 Métodos de diagnose .....	31
4.8.2 Tratamentos .....	34
4.8.2.1 Azóis.....	34
4.8.2.1.1 Primeira geração .....	34
4.8.2.1.2 Segunda geração .....	35
2.7.3 Equinocandinas.....	36
4.8.3 Polienos .....	37
<b>4.9 ARTIGOS E MATERIAIS PUBLICADOS.....</b>	<b>38</b>
<b>5 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>46</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>47</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Os *Aspergillus* spp. Micheli (1729) são fungos filamentosos onipresentes e de caráter cosmopolita, que são encontrados nos mais diversos ambientes como solo, plantas, lixos orgânicos e até mesmo dentro de casas. Eles pertencem à família Aspergillaceae e ao filo Ascomycota (HUBKA *et al.*, 2013).

Esses organismos são caracterizados pela produção de esporos assexuais, chamados de conídios, que são dispersos pelo ar até encontrarem condições favoráveis para germinação. Mesmo sendo mitospóricos, podem ser distinguidos macro e microscopicamente entre as espécies pelas características de suas colônias, tais como crescimento, cor, textura, conidiação, dentre outros (MACIEL, 2022).

Os *Aspergillus* spp. são agentes saprofíticos importantes, prevalentes em locais ricos em matéria orgânica, como lixos, solo, estruturas construídas e alimentos. Algumas espécies como *A. fumigatus*, *A. flavus* e *A. niger* são capazes de produzir e secretar micotoxinas prejudiciais à saúde humana, animal e vegetal (BENNET, KLICH, 2003). Comumente estão em sua forma mitospórica, conhecido como bolor ou mofo.

O gênero *Aspergillus* inclui mais de 200 espécies, sendo que, aproximadamente 20, estão relacionadas a patologias. Embora sejam amplamente disseminados no ambiente natural e inofensivos para indivíduos saudáveis, a aspiração de esporos, pode acometer desenvolvimento de problemas respiratórios e infecções fúngicas.

O trato respiratório é principal porta de entrada para o microrganismo, mas em alguns casos podem ocorrer infecções cutâneas. À medida que os esporos se fixam nas mucosas, ocorre a formação de hifas que permitem a colonização em cavidades pulmonares, seios paranasais, brônquios e canais auditivos (RAJA, SINGH, 2006).

A presença e desenvolvimento das colônias fúngicas no hospedeiro, podem gerar síndromes responsivas distintas e serem testemunhadas nos mais diversos tecidos corporais. Apesar disso, existe uma prevalência da espécie *A. fumigatus* atrelada a essas patologias. No entanto, há um aumento significativo, em quadros de infecção por *A. flavus*, *A. niger* e *A. terreus* em culturas derivadas de material biológico.

Há diferentes manifestações clínicas, como o desenvolvimento de micetomas subcutâneos (bolas fúngicas ou aspergilomas) até reações alérgicas, como na Aspergilose broncopulmonar. A forma mais severa dentre as síndromes causadas pelos *Aspergillus* spp., é a Aspergilose Pulmonar, sendo ela de caráter necrotizante cronicada ou invasiva.

A Aspergilose Pulmonar Invasiva (API), é mais comumente associada ao déficit e supressão imunológicos. Por conseguinte, acomete principalmente pacientes de idade avançada; previamente submetidos a transplante orgânicos; com neutropenia e/ou monocitopenia; em tratamentos oncológicos; sofridos de insuficiência renal e derrames pleurais; infecção bacteriana recidiva e que fizeram uso prolongado de corticoides e imunossupressores (SALES, 2009).

A fisiopatologia da API é disseminada. Os esporos inalados dão origem às hifas que propagam nas cavidades pulmonares e vasos sanguíneos adjacentes. Podem ser transportadas pela corrente sanguínea até outros tecidos corporais como trato gastrointestinal e o encéfalo. Elas secretam metabólitos virulentos que induzem um processo inflamatório agudo, que eventualmente se torna granulomatoso, necrótico e supurativo (HUBER, 2022).

Além disso, é possível haver a formação de bolas fúngicas nos tecidos. Um estudo de caso, indicou uma concomitância nas lesões entre a tuberculose ativa e a presença da bola fúngica de *A. niger* e um antagonismo com aspergilomas de *A. fumigatus*, em materiais transbrônquico biopsiados (PICON, UNIS, SEVERO, 2005).

O diagnóstico da API é dificultoso pois a sintomatologia é semelhante a qualquer outro tipo de infecção pulmonar: tosse, febre persistente, hemoptise, dor torácica, respiração ofegante e fadiga. Geralmente envolve a amostragem de tecido infectado para cultura e análise histológica, além de testes imunológicos, como a detecção de galactomanana em soro e lavados brônquicos. Costuma-se combinar técnicas de imagem, culturas microbiológicas, biópsias e marcadores imunológicos para identificar lesões sólidas, determinar a espécie do agente patogênico e definir o melhor tratamento.

Cada metodologia deve ser cuidadosamente selecionada, pois sua eficácia varia conforme o caso clínico. Devido à necessidade de combinar diferentes técnicas, o diagnóstico precoce da API é raro, o que contribui para a alta taxa de mortalidade associada à doença (CARVALHO, 2013).

O tratamento das infecções fúngicas invasivas, como a Aspergilose, geralmente requer antifúngicos potentes, como voriconazol, posaconazol, isavuconazol e anfotericina B (FORTÚN *et al*, 2024). Além disso, tratamentos específicos podem ser necessários, pois alguns patógenos são resistentes às drogas e possuem mecanismos imunológicos e genéticos que dificultam a ação medicamentosa.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVO GERAL**

Diante da importância da infecção fúngica, este trabalho propõe uma revisão bibliográfica de materiais nacionais e internacionais sobre a Aspergilose Pulmonar Invasiva, com o objetivo de compilar o conhecimento produzido nas últimas duas décadas (2000 a 2024).

### **2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Identificar lacunas que necessitam ser preenchidas no estudo das infecções fúngicas causadas por *Aspergillus* spp.

Evidenciar a importância dos estudos microbiológicos e patológicos, enfatizando contribuições nas áreas correlatas da medicina e biologia.

Determinar aspectos biológicos previamente estudados, reunindo informações correlatas à Aspergilose Pulmonar Invasiva.

Reunir dados quantitativos acerca de artigos publicados por ano.

Identificar os principais periódicos encontrados.

Determinar a distribuição de artigos em português e em inglês.

### **3 MATERIAIS E MÉTODOS**

O trabalho foi desenvolvido usando os parâmetros da revisão narrativa, de modo a relatar e designar os aspectos previamente verificados e comprovados em estudos já conduzidos sobre a temática (ROTHER, 2007; FONSECA, 2002; CARVALHO, 2000).

A execução deste trabalho utilizou bancos de dados acadêmicos online, cuja busca foi calibrada para cobrir o maior número de publicações pertinentes ao tema.

A delimitação de artigos e outros materiais produzidos sobre Aspergilose Pulmonar Invasiva, no período de 2000 a 2024, foi feita pela utilização dos bancos de dados Google Scholar, PubMed e o portal de periódicos CAPES.

Seguido do refinamento das palavras-chaves: “Aspergiloma”, “*Aspergillus spp.*”, “Aspergilose Pulmonar”, “Antifúngicos”, “Microbiologia”, “Infecção fúngica”, “Aspergillosis”, “Invasive Aspergillosis”, “Fungal Infections”, “Fungal Pathology” e “Fungal treatment”.

Os materiais obtidos tiveram seus resumos, introduções e resultados brevemente lidos, sendo selecionados com base na coerência com a proposta do trabalho.

Para compilar o maior número de dados de interesse, os materiais foram incluídos de acordo com a língua (português e inglês), período pré-estabelecido, disponibilidade gratuita e integral no formato online, assim como também a clareza e assertividade sobre metodologias aplicadas.

Materiais bibliográficos que não atenderam aos critérios acima foram descartados.

## 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 4.1 TAXONOMIA

Os *Aspergillus* spp. fazem parte do Domínio Eukarya, Reino Fungi, Sub-reino Dikarya, Filo Ascomycota, Classe Eurotiomycetes, Ordem Eurotiales e Família Aspergillaceae. O nome do gênero foi dado em 1729, pelo botânico italiano Pier Antonio Micheli, que observou uma verossimilhança entre a morfologia do fungo a um objeto religioso aos quais os padres usavam para lançar as gotículas de água benta aos fiéis, chamado de aspergillum (ARAÚJO, 2019).

É subdividido em quatro subgêneros: *Aspergillus*, *Circumdati*, *Fumigati* e *Nidulantes* e dentro destes, existem 20 seções. Os *Aspergillus* são capazes de sobreviver em ambientes nocivos cuja escassez de água e nutrientes é relevante (HUBKA *et al*, 2013). Por possuírem tal habilidade, são ubíquos e considerados um dos mais importantes economicamente (HOUBREAKEN *et al*, 2014), depois de *Penicillium* spp., ao qual é aproximado filogeneticamente.

São fungos filamentosos, formados por hifas septadas que são bem caracterizadas por terem ramificação dicotômica à 45°. Apresentam conídios diminutos (estrutura assexual), na margem apical, que medem aproximadamente 2 a 3µm ligadas a fiálides de formato alongado ligeiramente cônicas, uma vesícula circunferencial logo abaixo das fiálides estruturam o topo de um conidióforo alongado (CARVALHO, 2013).

As espécies de *Aspergillus* fazem conidiogênese blástica, ou seja, a estrutura responsável por se dispersar e reproduzir assexuadamente são associados a outras estruturas que não as hifas (CAMPOS *et al*, 2014). Além disso, são capazes de se reproduzirem tanto por meio sexual ou assexual, sendo o último o mais importante na disseminação.

De modo geral, os fungos da família Aspergillaceae são agentes decompositores costumeiros e fazem parte da microbiota do solo, dificilmente executando papéis nocivos aos seres vivos. Por este motivo, é frequentemente utilizado na fabricação de alimentos, como é o caso de *Aspergillus oryzae*, *Aspergillus sojae*, *Aspergillus niger* e *Aspergillus luchuensis*.

Mesmo que sejam utilizados amplamente em meio comercial, existem alguns fungos que são passíveis de produzirem substâncias tóxicas, tais como as aflatoxinas de classe B e G, a mitogilina, ocratoxina A, esterigmatocistina, entre outros.

Embora a princípio não configurem nenhum risco à saúde animal e humana, o agravo de doenças fúngicas de caráter oportunista é uma realidade.

De aproximadamente 200 espécies, apenas 20, estão relacionadas a patologias importantes. Contudo, existe uma prevalência de enfermidades fúngicas associadas a *Aspergillus fumigatus*, por serem a espécie de menor dimensão (XIE *et al*, 2005).

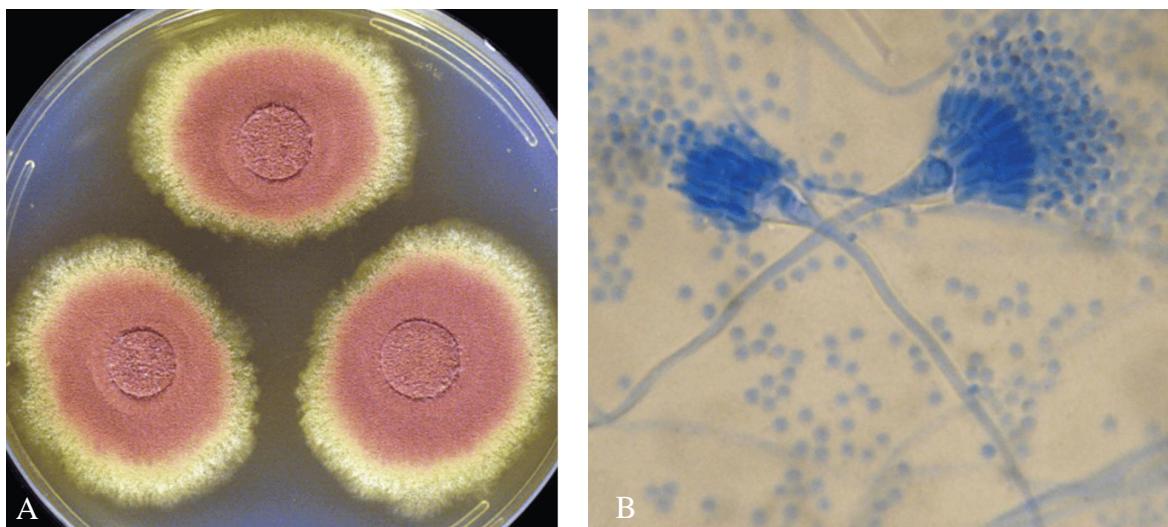
Nos últimos 20 anos, uma crescente de reconhecimento de outras espécies virulentas foram trazidas à tona com o desenvolvimento e aperfeiçoamento de técnicas moleculares pois as enfermidades causadas pela inalação dos esporos do fungo geram respostas imunes distintas e podem se desenvolver de diferentes modos, sendo as mais brandas reações alérgicas e as mais severas, disseminação de hifas em quaisquer tecidos corpóreos.

#### 4.1.1 *Aspergillus terreus*

*A. terreus* apresenta colônias de aspecto ora algodonoso ora aveludado, de bordos irregulares e com a presença de sulcos. Desenvolvidas de 4 a 10 dias, e ao fim da incubação adquirem a cor característica da espécie: coloridas branco-creme a castanho-amarelado.

Possuem conidióforo alongado, vesícula piriforme e conídios organizados em colunas estreitas, bisseriadas com as fiálides e as méutilus de iguais dimensões.

FIGURA 1. MORFOLOGIA DE *A. terreus*



1.A) Macromorfologia da colônia de *A. terreus*. 2.B) Micromorfologia de *A. terreus*.

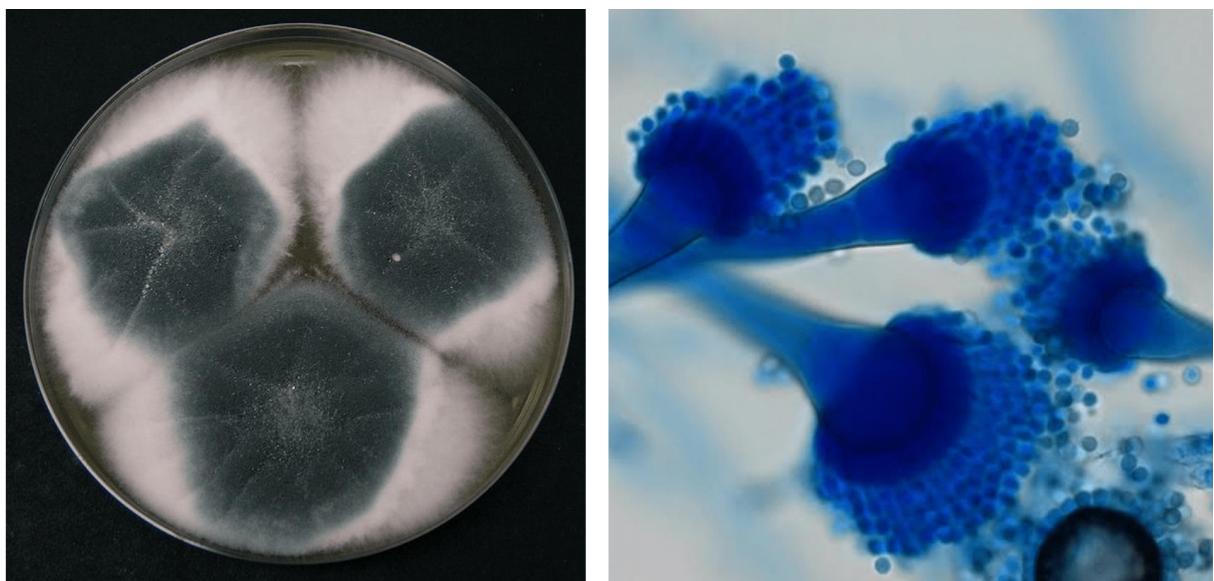
Fonte: Microbe Online. Disponível em: <https://microbeonline.com/aspergillus-morphology-clinical-features-and-lab-diagnosis/>. Acesso em 30 nov. 2024.

#### 4.1.2 *Aspergillus fumigatus*

*A. fumigatus* é o patógeno de maior prevalência em infecções fúngicas causadas por *Aspergillus* spp. Apresenta colônia cotonosa, de bordo regulares, opaca com uma protuberância central pequena. Desenvolvidos entre 4 e 7 dias, e ao fim adquirem coloração na face apical azulada e na face basal, ora róseo-acastanhada ora creme-azulada.

Possuem conidióforo alongado, com conídios hialinos asseptados de formato globular e bordas de aparência ásperas, seguindo formato de halo e vesícula semi- circunferencial.

FIGURA 2. MORFOLOGIA DE *A. fumigatus*



2.A) Macromorfologia de colônia de *A. fumigatus*. 2.B) Micromorfologia de *A. fumigatus*.

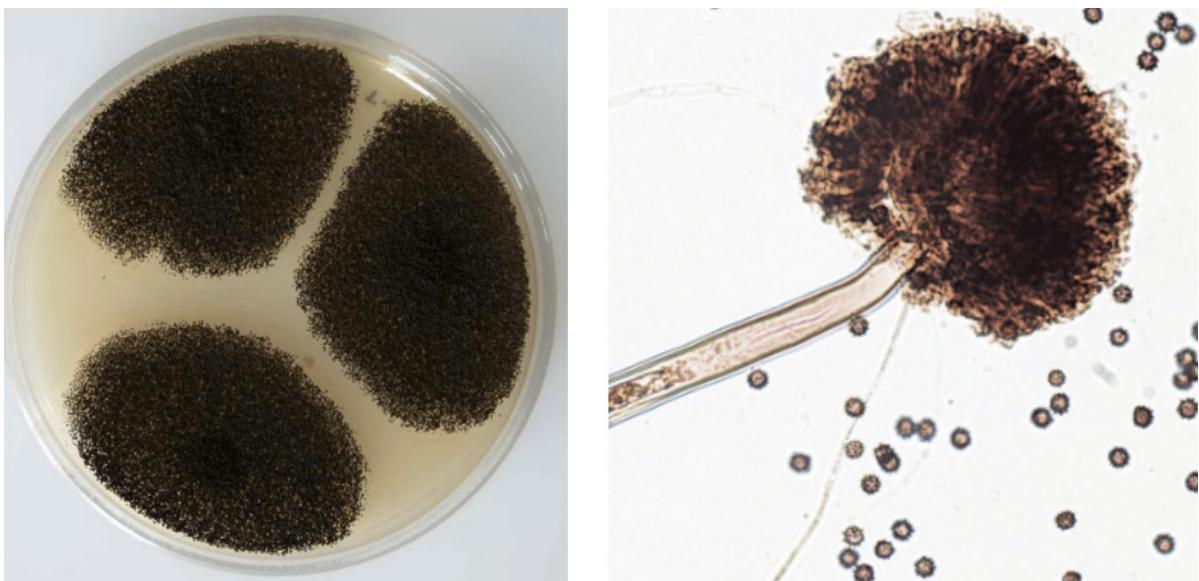
Fonte: Microbe Online. Disponível em: <https://microbeonline.com/aspergillus-morphology-clinical-features-and-lab-diagnosis/>. Acesso em 30 nov. 2024.

#### 4.1.3 *Aspergillus niger*

*A. niger* é bem caracterizado por seus atributos macro morfológicos, tal como a cor das colônias maduras, que dá nome à espécie. Possuem então, colônias opacas e pulverulentas, de colorido branco inicialmente até a produção de esporos negros, tomando cor escura enegrecida. Possuem margens lisas e sem sulcos.

Possuem conidióforos lisos e eretos; conídios globosos e rugosos, de aspecto hialino; vesículas esféricas e hifas pigmentadas em seus ápices, as fiálides são claras sobre métrula de colorido marrom.

FIGURA 3. MORFOLOGIA DE *A. niger*



3. A) Macromorfologia de colônia de *A. niger*. 3.B) Micromorfologia de *A. niger*.

Fonte: Microbe Online. Disponível em: <https://microbeonline.com/aspergillus-morphology-clinical-features-and-lab-diagnosis/>. Acesso em 30 nov. 2024.

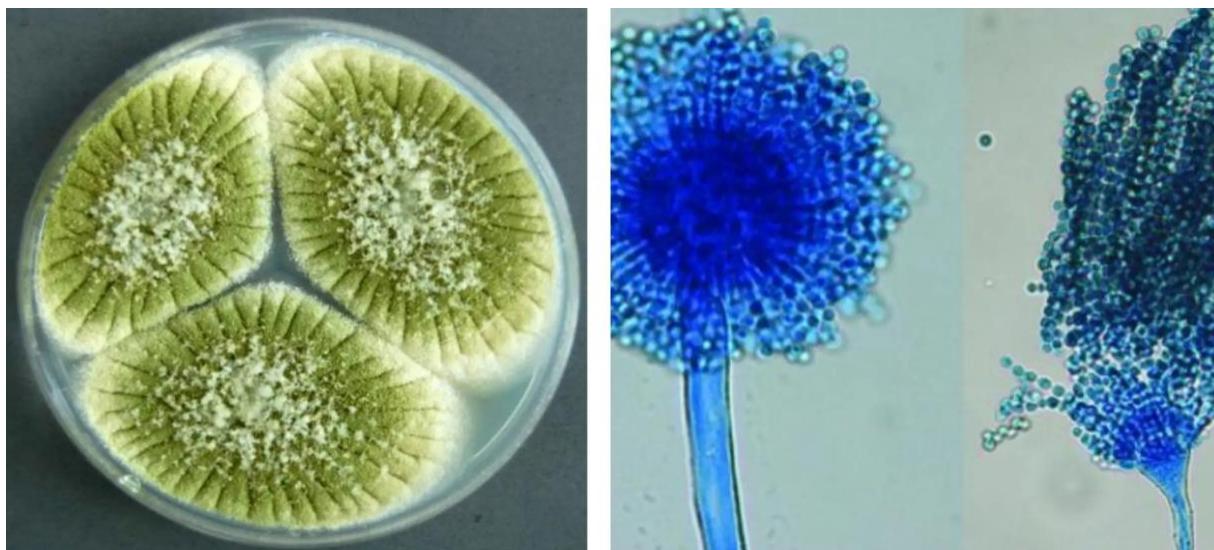
#### 4.1.4 *Aspergillus flavus*

*A. flavus* é amplamente disseminado em substratos e espécies de leguminosas como a soja, amendoim e outras plantas que fazem parte da produção agrícola.

Apresentam colônias pulverulentas e granulosas de tamanhos variados, de colorido amarelo-claro inicialmente e acastanhado em maturação.

Possuem conídios hialinos; conídios globosos e largos, aqueles mais próximos as fiálide tem coloração leve ora esverdeada ora amarelo claro.

FIGURA 4. MORFOLOGIA DE *A. flavus*



4.A) Macromorfologia de colônia de *A. flavus*. 4.B) Micromorfologia de *A. flavus*.

Fonte: Microbe Online. Disponível em: <https://microbeonline.com/aspergillus-morphology-clinical-features-and-lab-diagnosis/>. Acesso em 30 nov. 2024.

## 4.2 ETIOLOGIA DA ASPERGIOSE PULMONAR INVASIVA

### 4.2.1 Respostas imunológicas

Os *Aspergillus* são fungos, que tem seus esporos anemocóricos e são diminutos o suficiente para que sejam facilmente levados à diferentes ambientes. Porém, quando estes são inalados, uma série de respostas imunológicas do hospedeiro são ativadas para combater a internalização do mesmo dos esporos.

A primeira barreira encontrada é física. As mucosas do trato respiratório são repletas de macrófagos alveolares (MAs) e neutrófilos intactos (Nts). Quando os indivíduos são saudáveis, esses conídios inicialmente são extraídos do trato respiratório por purgação mucociliar, entretanto os remanescentes são manejados pelas células de defesa do corpo.

Os MAs desempenham o papel de prevenir a ocorrência de germinação, induzindo a morte dos conídios. Eles são responsáveis pela indução da fagocitose ao secretar Fatores de Necrose Tumoral (TNF- $\alpha$ ) e Proteínas inflamatórias de macrófagos (MIP-1 $\alpha$ ), além de recrutar os neutrófilos para a localização da infecção inicial.

A secreção de TNF- $\alpha$  e MIP-1 $\alpha$  são eventos importantes no impedimento da germinação e formação de hifas (TROF *et al*, 2007; DAGENAIS, KELLER, 2009).

Em pacientes em condições de depleção de neutrófilos (neutropenia), a síntese é reduzida e torna mais suscetível, a disseminação do fungo.

Os MAs formam pseudópodes e filopódios de actina para englobar os esporos, em um processo de fagocitose dependente da polimerização de actina e da via da PI3-K (Fosfatidilinositol-3-quinase), associado aos receptores Fc $\gamma$ R e CR3 (IBRAHIM-GRANET *et al*, 2003). A ativação dessa via, mediada por citocinas, regula funções celulares como biogênese mitocondrial, síntese proteica e autofagia, através do mTOR. Medicamentos que inibem mTOR podem aumentar a suscetibilidade a infecções fúngicas invasivas (IIJIMA *et al*, 2018), pois a inibição dessa via bloqueia a função da PI3-K.

Uma vez fagocitado, o conídio está contido em um fagossomo, que se transforma em fagolisossomos na via fagocítica. A acidificação de ATPases vacuolares é crucial para esta etapa, pois permitem o gradiente de prótons necessário para a fagocitose.

Após o primeiro contato, a imunidade adquirida mediada por células T (Th-1) aumenta a produção de citocinas como interferons  $\gamma$  e proteínas interleucinas (IL-1, IL-8, IL-12), fortalecendo a defesa do hospedeiro (SALAZAR *et al.*, 2022).

O interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) está relacionado às células Th-1 e apresenta polimorfismo que influenciam a suscetibilidade a diversas doenças (SMITH, DENNING, 2014).

Alterações epigenéticas modulam sua expressão, assim como as interleucinas que desempenham papéis diferentes nas células T helper 1 e 2. Enquanto IL-10 e IL-4 podem favorecer a progressão da doença, IL-12, IL-8 e IL-1 são pró-inflamatórias e induz a imunidade inata dos hospedeiros.

Receptores Toll-like (TLRs) e outros, como Dectina-1 e NOD-2, desempenham papéis críticos na imunidade inata ao reconhecimento de padrões moleculares de patógenos (PAMPs) (CHIGNARD *et al*, 2007). Os TLRs são expressos diferencialmente nos fagócitos, macrófagos e neutrófilos alveolares e usualmente se localizam na membrana ou meio intracelular e os receptores Dectina-1 e NOD-2, são expressos respectivamente nas membranas e no citosol de leucócitos, células dendríticas e epiteliais. A expressão de TNF- $\alpha$  está correlacionada com a expressão desses TLRs em macrófagos e uma molécula mediadora da via sinalizadora, MYD88 (BALLOY *et al*, 2008).

TLRs 2 e 4, por exemplo, registram conídios e hifas, ativando respostas imunes em macrófagos e células epiteliais. A interação entre TLRs e Dectina-1 desencadeia respostas inflamatórias, ativando fatores de transcrição que reconhecem  $\beta$ -glucanos através da via dectina-1/Syk.

Segundo AMBATI *et al* (2019), o domínio β- glucano das Dectinas-1 são capazes de se ligar as Anfotericinas B lipossomais, de modo a inibir a propagação de *A. fumigatus*.

Questões fisiopatológicas surgiram durante a pandemia de SARS-CoV-2, afirmando que mecanismos imunológicos contra infecções virais são diferentes dos utilizados contra fungos. Os PAMPs virais são reconhecidos pelos TLRs 3 e 7, que ativam vias de sinalização mediadas por IL-6, TNF e interferons, semelhantes ao que ocorre com cepas de Influenza (SALAZAR *et al*, 2022). Um polimorfismo (SNP rs3775296) em TLR 3 está relacionado à suscetibilidade a infecções, influenciando a resistência natural a *Aspergillus* spp., SARS-CoV-2, Influenza e outros patógenos (CARVALHO *et al*, 2014).

#### 4.3 FATORES DE VIRULÊNCIA DE *Aspergillus* spp.

##### 4.3.1 Micotoxinas

Os *Aspergillus* spp. são agentes toxigênicos em detrimento de sua capacidade secretora de diferentes tipos de substâncias nocivas para o solo e lavouras. Apenas algumas dessas substâncias são de interesse médico.

O principal metabólito secundário é a aflatoxina, que tem caráter carcinogênico, teratogênico e mutagênico. Essa substância é rápida absorção intestinal e é biotransformada por enzimas de função oxidativa, da família do CYP450, em aflatoxina B1 ou B2. Quando a micotoxina se liga ao material genético, é capaz de alterar sua estrutura e por conseguinte, sua atividade natural (SEKONYELA *et al*. 2013) A associação entre bases guaninas na posição equivalente do códon do gene p53, é relatada nos casos de câncer celular hepático com grande frequência porque há a criação de espaços que são preenchidos por bases adeninas. Essa transversão entre a guanina para a timina é uma mutação importante no estudo oncológico.

De acordo com o estudo conduzido por SEKONYELA (2013), os genes biossintéticos estão dispostos em *clusters*. Tanto a aflatoxina e a esterigmatocistina estão relacionadas a um gene codificador de um fator de transcrição.

Outro *cluster* dessas micotoxinas, chamados pelos autores de gli-ciclo, possui um gene *gliZ*, que codifica o fator de transcrição específico para a expressão da gliotoxina, mas é regulada positivamente por uma proteína nuclear (*leaA*).

A gliotoxina tem atividades imunossupressoras e indutoras de apoptose. E em decorrência do *cluster* e a via metabólica aos quais está relacionada, é possível a detecção de Aspergilose Invasiva, por meio de exames serológicos alternativos.

Outro metabólito secundário secretada também em *A. fumigatus*, com impacto direto na virulência é a mitogilina. Uma ribotoxina de 18 kDa, capaz de clivar ligações fosfodiéster de rRNAs 29S dos ribossomos eucarióticos (WEIG *et al*, 2001).

Ensaios imunoenzimáticos visando identificar anticorpos IgG, IgM e IgA para mitogilina recombinante é uma possibilidade, embora haja disfunções quanto a especificidade para *Aspergillus* spp. e geração de resultados falsos-positivos.

#### 4.4 ASPECTOS INTRÍNSECOS DE *Aspergillus* spp.

Em um estudo conduzido por COLABARDINI *et al* (2022), determinou que a estabilidade genética frente ao contexto da API é de suma importância na manutenção e conservação do estado saudável dos pacientes.

As variações genéticas existentes nos genomas dos *Aspergillus* spp. e dos humanos, possuem caracteres que predispõe a suscetibilidade a API.

A começar com o perfil heterogêneo da cromatina do patógeno prevalente *A. fumigatus*. Existem duas variações em proteínas histonas, H3K4me3 e H3K9me3.

A depleção de histonas H3 e modificações na extremidade 5' de H3K4me3 estão relacionadas à ativação transcripcional, recrutando moléculas remodeladoras da cromatina e proteínas envolvidas na transcrição pela RNA polimerase II.

Em contraste, as modificações em H3K9me3 são mais heterogêneas e frequentemente associadas a retrotransposons e à menor regulação de vias metabólicas secundárias.

Por esse motivo, existe uma maior variação atribuída aos transposons e não são bons marcadores de elementos transponíveis (ETs). A presença de ETs é de algum modo nocivo aos genomas fúngicos e pode ser um meio de atenuação da virulência do patógeno.

Mas existem genes que são expressos naturalmente, capazes de compensar os efeitos de atenuação. Os genes FKS são responsáveis pela biossíntese do mais importante “hotspot” da virulência, os 1,3- $\beta$ -D-glucanos (1,3 $\beta$ DG).

Na maior parte do tempo, desempenham um papel na proteção das células eucarióticas contra impactos exógenos, embora sejam agentes ativos nos processos infecciosos em detrimento da modulação da resposta imune (ARASTEHFAR *et al*, 2021).

Os 1,3 $\beta$ DG são antígenos circulantes importantes nos cenários de infecção e também conferem resistência aos azóis ativos (ALIFF *et al*, 2003; DENNING *et al*, 2006).

Por esse motivo, o emprego de ensaios imunológicos para identificação do 1,3 $\beta$ DG circulante no sangue, se tornou uma prática corriqueira.

Em combinação com testes de antígeno Galactomanana (GM) e testes de aglutinação em látex, o diagnóstico de API tem excelente precisão.

Estudos realizados por SAINZ *et al* (2012) demonstram que DEC-1 são receptores importantes para antígenos como 1,3 $\beta$ DG e que existem polimorfismos que resultam em uma forma tridimensional distinta de DEC-1, incapazes de reconhecer os glucanos e citocinas antifúngicas.

#### 4.4.1 Polimorfismos associados à suscetibilidade e resistência

Portadores dos genótipos DEC-1 rs3901533\_T/T e DEC-1 rs7309123\_G/G, tem fatores de risco maiores, assim portadores de alelos DC-SIGN rs4804800\_G, DC-SIGN rs11465384\_T, DC-SIGN rs7248637\_A e DC-SIGN rs7252229\_C têm duas vezes mais chances de infecção em relação ao alelo selvagem (SAINZ *et al*, 2012).

Há evidências de que estes mesmos polimorfismos tenham relação com receptores de transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH) (FISHER *et al*, 2017).

Além desses, alterações não sinônimas do gene posicional do plasminogênio (PIG\_ID18855) de *Aspergillus* spp. parecem estar envolvidas com os mesmos receptores e à suscetibilidade (ZAAS *et al*, 2008). Porque em humanos, o SNP não sinônimo Asp-472-Asn homólogo, está vinculado ao risco de infecção após o evento de TCTH. Isso sugere que a via do plasminogênio é um fator influente na patogênese.

Não obstante, as GTPases da família Rho, atuantes na regulação da ordenação do citoesqueleto de actina e polaridade celular, são agentes efetivos na patogênese do fungo por intermédio das proteínas Rac (LI *et al*, 2011).

Em mamíferos, a Rac1 tem implicação direta no complexo NADPH oxidase, que quando ativada resulta em produtos como ROS, responsável pela defesa do tecido adjacentes pulmonares. As Rac também induzem processos como o desvio da glicólise a via da pentose fosfato, aumentando respostas oxidativas dos fagócitos.

Em um modelo murino de *A. fumigatus*, a RacA é necessária nos processos expansionistas das hifas e reprodutivos assexuados das colônias. Portanto, uma mutação na cepa de RacA, pode conferir a incapacidade de polarização de hifas e desenvolvimento fúngico no hospedeiro.

Além disso polimorfismos em Fatores de Necrose Tumoral (TNFR1) secretados por monócitos, macrófagos e linfócitos T, já foram preditos no risco associado a doenças hematológicas (SAINZ *et al*, 2010).

Em contrapartida, existem polimorfismos que conferem aos humanos características de resistência. Por exemplo uma deficiência de NOD2 resulta em uma resposta antifúngica aprimorada, aumentando as taxas de fagocitose, aprimorando a regulação de inflamassomas e respostas de IL-1, aumentando assimilação discriminante dos peptideoglicano bacterianos, em um modelo *in vivo* (GRESNIGT *et al.*, 2018).

No contexto dos fungos *A. fumigatus* e *A. luchuensis*, uma variabilidade genética de cinases, como ATMA e ATRA, e alterações no gene do citocromo p514 (CYP514), podem conferir resistência aos azóis (DOS REIS *et al.*, 2018). Substituições de aminoácidos no CYP514, como a mutação G441S em *A. luchuensis*, homóloga ao G448S em *A. fumigatus*, são exemplos de lesões encontradas em cepas virulentas resistentes a fármacos como Voriconazol (VERMEULEN *et al.*, 2012).

Técnicas de Detecção de Fragmentos Polimórficos Ampliados (DFPA) e análises de microssatélites são usadas também, para identificar possíveis variações genéticas em *A. terreus*, que podem conferir resistência à Anfotericina B (AMB) (KATHURIA *et al.*, 2015). As DFPA já validaram alterações no gene CYP51a, como a mutação M217I, associada à resistência aos azóis.

#### 4.5 PROCESSOS METABÓLICOS DE *Aspergillus spp.*

##### 4.5.1 Homeostase do ferro

A homeostase de ferro é essencial para a execução de processos metabólicos fundamentais. Durante a infecção, o sistema imunológico reduz os níveis de ferro circulante para limitar o crescimento do fungo dependente de oxigênio. Observa-se também que pacientes imunocomprometidos com uma medição de ferro sanguíneo circulante muito alta, são mais suscetíveis a API.

De acordo com IRMER *et al* (2015), em cenários de invasão e hipóxia tecidual por anemia férrica, os mecanismos de virulência são desativados temporariamente até que transcrições específicas sejam ativadas para assegurar a sobrevivência do patógeno.

Na ausência de ferro livre, *A. fumigatus* induz a expressão de genes essenciais, como sidA, hapX e mirB, para a produção de sideróforos, que são moléculas captadoras de metais.

Mas em condições de abundância de ferro, regula níveis de genes expressos, como sreA, cccA, cycA e Aco-A. Os sideróforos são sintetizados pela enzima ornitina mono-oxigenase, codificada pelo gene sidA (MATTHAIOU *et al.*, 2018).

Há quatro tipos principais de sideróforos: contendo hidroxamato; ferricrocina e hidroxiferricrocina, que atuam no transporte celular de ferro; fusarinina C e triacilfusarinina C, que ajudam na captação de ferro extracelular.

Devido a necessidade de ferro e à possibilidade de prevenção das vias de biossíntese de aminoácidos, terapias adjuvantes de quelação de ferro com deferasirox foram usadas em casos confirmados de API (IBRAHIM *et al*, 2010).

Além disso, o silenciamento do gene sidA, através do sistema Tet-off com aplicação de doxiciclina e tetraciclina, é uma estratégia investigada para atenuar a virulência do patógeno (PENG *et al.*, 2018).

A histidina também desempenha um papel crucial na captação, assimilação e aquisição de ferro. A enzima responsável pelo gerenciamento de sua biossíntese é a imidazolglicerol-fosfato desidratase (IGPD), que possui um inibidor competitivo, o 3-amino-1,2,4-triazol.

A exclusão do gene HisB codificador de IGPD, causa a inativação da biossíntese por dependência obrigatória e por esse motivo, há uma redução significativa da virulência (DIETL *et al*, 2016). Assim, na presença de um inibidor e ou deleção dos genes HisB ou HisG, que são reguladores positivos da transcrição da histidina, haverá uma atenuação da patogenicidade do fungo.

#### 4.5.2 Via da calcineurina

A calcineurina é uma proteína fosfatase citoplasmática dependente de  $\text{Ca}^{2+}$  e calmodulina e normalmente se faz presente em células T do sistema imune do hospedeiro.

A sua via é transdutora de sinais do ciclo, proliferação e diferenciação celular, atuando também na resposta a estresses celulares e a patogenicidade. Em *Aspergillus spp.* a existência do gene não homólogo crzA, um fator de transcrição de dedos de zinco, está atado à defeitos na germinação de conídios, crescimento de hifas polarizadas e no desenvolvimento assexuado do organismo (CRAMER *et al*, 2008).

A substituição do gene crz1 da calcineurina de *S. cerevisiae* pelo crzA em *A. fumigatus*, resultam em cepas com fenótipos verossímil àqueles mutantes da calcineurina A em *Saccharomyces*, incapaz de produzir hifas polarizadas, de baixo crescimento e desenvolvimento, além de apresentarem defeitos morfológicos significativos nos conídios.

Segundo LIN *et al* (2010) isso gera um impacto direto na constituição da parede celular de *A. fumigatus* em detrimento da redução de 1,3- $\beta$ -D-glucano, quando a via é inibida.

Ademais, estudos sugerem que as proteínas surfactantes pulmonares (SP-D), mediadoras do sistema imunológico do hospedeiro, podem ser parcialmente dependentes da calcineurina, devido a composição do ligante ser regulada pela via.

E na inibição da calcineurina, há uma diminuição proporcional das ligações das SP-D aos carboidratos da parede celular dos conídios.

#### 4.6 FATORES DE RISCO DO HOSPEDEIRO

As infecções por *Aspergillus* spp. são um agravo em cenários de imunocomprometimento. As células de defesa do hospedeiro são as principais imunorreguladoras das infecções. Quando há falha, supressão ou ausência desses mecanismos, as barreiras iniciais contra a propagação do patógeno são incapazes de proteger o hospedeiro.

O epitélio brônquico é a via de entrada mais comum para os esporos do fungo e a depleção de neutrófilos, monócitos e demais células imunológicas é o principal fator para infecção fúngica invasiva (RAMMAERT *et al*, 2015).

Por essa razão, pacientes em condições de neutropenia ou monocitopenia; submetidos a tratamentos com corticosteróides ou quimioterápicos; portadores de neoplasias sólidas ou hematológicas; transplantados de órgãos sólidos ou tecidos hematopoiéticos, sejam alogênicos ou autólogos; aqueles sob exposição prolongada a antibióticos são especialmente vulneráveis a essas infecções (NICOD *et al*, 2001).

A taxa de mortalidade da API em pacientes com comorbidades supracitadas, varia de 30% a 90% e a prevalência da infecção fúngica por *Aspergillus fumigatus* varia de 2% a 26% (CUI *et al*, 2013). De acordo com LAMOTH *et al* (2021), as taxas de mortalidade da Aspergilose Pulmonar associada a Influenza (APAI) e Aspergilose Pulmonar associada à COVID-19 (APAC), variam de 40%-60% e 60%-70%, respectivamente.

Embora o *Aspergillus* spp. seja um patógeno onipresente, a contaminação ocorre principalmente em ambientes hospitalares. Por isso, há constantemente inovação medidas de mitigação de riscos biológicos, como filtros de ar em sistemas de ventilação e procedimentos de esterilização (BERTHELOT *et al*, 2006).

Mesmo essas práticas sendo monitoradas regularmente pela vigilância sanitária, recomenda-se que pacientes suscetíveis à API sejam submetidos a medidas farmacológicas profiláticas.

O uso de antifúngicos azólicos, como fluconazol, posaconazol e itraconazol, é eficaz na prevenção durante os tratamentos, embora a exposição prolongada a esses fármacos possa levar ao desenvolvimento de resistência (VERMEULEN *et al*, 2012).

Há relatos de casos em que infecções causadas por *A. terreus* e *A. auriculatus* responderam positivamente ao itraconazol (SILVA *et al*, 2009; ALIFF *et al*, 2003; SUN *et al*, 2020). Contudo, o tratamento geralmente é realizado com outros antifúngicos de forma experimental. Embora o uso profilático de itraconazol, posaconazol e fluconazol apresentem eficácia microbiológica limitada e uma sobrevida pouco significativa, impedem a progressão completa da doença.

#### 4.7 PATOLOGIA

Existe três diferentes padrões sintomatológicos relacionados à infecção por *Aspergillus* spp.: infestações saprofíticas, doenças alérgicas e a disseminação invasiva da aspergilose (ALALAWI *et al*, 2005; PEIXINHO *et al*, 2003).

O espectro compreende mais de uma dezena de síndromes características de cada forma clínica de infecção.

De modo geral, os sintomas primordiais da API são comuns como febre alta (acima de 38°C), dores pleuríticas torácicas, tosses produtivas, falta de ar e hemoptise.

Embora a ocorrência de quaisquer sintomas supracitados seja inespecífica, a presença de escarro sanguinolento é o fator alarmante e mobilizador do paciente, a procurar orientação médica.

##### 4.7.1 ASpergilomas e a broncoscopia

Dentro do espectro de doenças causadas pelo *Aspergillus* spp. infestações cavitárias são as principais ocorrências. Podendo haver colonização do parênquima pulmonar, na formação de bolas fúngicas compostas por um conglomerado de hifas, muco e resíduos celulares.

A formação do Aspergiloma é costumeira, porém não obrigatória e, normalmente está associada a outras condições como a tuberculose, abcessos pulmonares e infartos pulmonares.

Em alguns casos, a presença de uma massa hipoecóicas aos exames imagiológicos podem induzir um diagnóstico errôneo, pois são semelhantes a massas nodulares de origem oncológica (KIM *et al*, 2000).

Os Aspergilomas são complexos e usualmente tem caráter obstrutivo. O que demanda uma remoção microcirúrgica invasiva afim de evitar hemorragias e infartos pulmonares subsequentes. Nas últimas décadas, a presença de massas hipoecóicas nos lobos pulmonares tem sido avaliada com base no padrão morfológico que apresentam.

Embora suas bordas sejam irregulares, os Aspergilomas são bem caracterizados por um sinal de halo ou lua crescente ao redor do sólido (GIRMENIA *et al*, 2001). Mas o tratamento do Aspergiloma é ainda problemático, pois as massas não são responsivas aos antifúngicos sistêmicos e nebulizados. Assim, a alternativa eficiente é a remoção cirúrgica.

Entretanto, considerá-la é empregada como uma prática emergencial.

#### 4.7.2 Hemoptise e o lavado broncoalveolar

A hemoptise é a expectoração de secreção oriunda do trato respiratório pela boca, acompanhada de volumes de sangue expelido no processo.

A presença da secreção muco-sanguinolenta é um sinal de alerta importante e sugere alguma enfermidade grave, que necessite de alguma intervenção cirúrgica apropriada.

No cenário de provável infecção fúngica, a hemoptise acompanha o processo infiltrativo das hifas no parênquima pulmonar. Indica que houve uma ruptura nos vasos sanguíneos transbrônquicos ou no próprio parênquima pulmonar (SPINELLI *et al*, 2012).

Pacientes com suspeita de infecções fúngicas, que apresentam sintomas como febre e dores pleuríticas, devem ser avaliados para verificar a existência de Aspergiloma. Existe uma relação importante entre as bolas fúngicas e a hemoptise na Aspergilose Pulmonar Invasiva: a angioinvasão causada pelas hifas, na necessidade de obter oxigênio para sua sobrevivência e disseminação, causa hemorragias.

Na identificação de origem do sangramento, o paciente deve ser submetido a exames radiológicos (RX), para verificar a presença de massas. Se positivo, uma Tomografia Computadorizada (TC) deve ser utilizada para identificar as proporções da lesão, mas ainda assim, a remoção da massa é necessária.

Exames broncoscópicos são importantes para avaliar a extensão do dano ao tecido e em conjunto com a lavagem broncoalveolar, pode ser eficaz na obtenção do escarro para cultura microbiológica. Infelizmente, pacientes com trombocitopenia grave, neutropenia prolongada, neoplasias hematológicas e outras condições de vulnerabilidade imunológica, não devem ser submetidos às técnicas diagnósticas de LBA, pois o exame *per si* é extremamente agressivo (JÄRV *et al*, 2004).

## 4.8 ASPECTOS CLÍNICOS

### 4.8.1 Métodos de diagnose

Devido à prevalência da doença em pacientes com deficiências hematológicas prévias e outras condições atreladas ao sistema imune, é de praxe que os sintomas aparentes sejam inespecíficos. Por isso, o emprego de técnicas de diagnose apoiada sobre a imagiologia é a primeira abordagem e tem excelentes perspectivas, quando sucedidos por exames clínicos.

Achados tomográficos e radiológicos da região torácica são amplamente utilizados, pois identificam por densidade a existência de “massas” ou lesões causadas pela invasão fúngica.

Em exames como estes, já foram identificados nódulos pleurais e lobulares (KIM *et al*, 2000; IWEN *et al*, 2000; KIM *et al*, 2002), que *à priori* podem ser confundidos com cânceres, mas diferencialmente não apresentam calcificações características de malignidade e são acompanhadas de halos que normalmente estão causados por hemorragias perinodulares e infiltrações perilesionais (MARCHIORI *et al*, 2017).

Além disso, por meio de imagens de diagnóstico é possível identificar a presença de líquidos intrapulmonares e assim, o emprego da intervenção broncoscópica por fibra óptica, lavados broncoalveolares (LBA) e técnicas de antigenemia para assertividade do agente etiológico, é frequente (GIRMENIA *et al*, 2001). Tanto as secreções pulmonares quanto o nódulo identificado, são obtidos por bronoscopias e seguidos de análise sorológica, microbiológica e até mesmo anatomo-patológica.

Tais procedimentos podem ser realizados normalmente, com exceção de pacientes que apresentarem redução significativa de plaquetas e neutrófilos (JÄRV *et al*, 2004).

Os LBA são empregados amplamente para identificação do componente de parede celular de *A. fumigatus*, a Galactomanana. Contudo, a sua resposta é variável e depende do estágio de desenvolvimento da doença, recursos financeiros e experiência manual. (WHITE *et al*, 2013; D'HAESE *et al*, 2012). A realização manual é o maior empecilho pois normalmente tem resultados inconsistentes (YAO *et al*, 2017; BONFANTI *et al*, 2023).

Existem novas técnicas que procuram otimizar o processamento dos materiais, submetendo a realização semiautomática de forma a reduzir a variabilidade dos resultados (GORTON *et al*, 2015); substituindo o LBA por amostras de urina e sangue periférico, realizando o reconhecimento do antígeno em pacientes fragilizados (MARR *et al*, 2018) e possivelmente em pacientes com COVID-19, que não podem realizar o LBA por razões de biossegurança (SANTANA *et al*, 2020);

Combinado com técnicas de PCR em tempo real (qPCR), analisando culturas, histopatológicos, LBA e sangue periférico, as taxas de sensibilidade de GM aumentam de 77,3%, para 95,5% (WHITE *et al*, 2013; LI *et al*, 2013; BLAIZE *et al*, 2020; HAYETTE *et al*, 2001; SPIESS *et al*, 2003; MILLON *et al*, 2011; SPRINGER *et al*, 2012). Embora esses métodos sejam bastante eficazes, taxas de falsos-positivos ainda são frequentes.

Deve ser levado em consideração, se o paciente foi submetido a nutrição parenteral com solução de dextrose e glicose, pois pequenas quantidades de glucosamilase nessas soluções podem ser reconhecidas como Galactomanana, devido à sua semelhança com componentes da parede celular fúngica (SHIN *et al*, 2024).

Também é necessário verificar a possível reatividade cruzada com outros fungos e componentes séricos (WEIG *et al*, 2001) e se o paciente foi exposto a caspofungina, já que a clivagem de hifas pode paradoxalmente aumentar as taxas de antígeno circulante, mesmo que a colônia fúngica esteja em declínio (KLONT *et al*, 2006).

Além disso, produtos obtidos das broncoscopias, biópsias pulmonares e lobectomias, podem ser submetidos a culturas microbiológicas- normalmente em meio sólido Sabouraud Dextrose Agar Oxoid<sup>TM</sup> à 28°C- para identificação dos isolados.

Já foram identificados *A. flavus*, *A. oryzae*, *A. fumigatus*, *A. tamarii*, *A. niger* e *A. terreus* por extração proteica usando a técnica de MALDI-TOF e Fluxo Lateral de *Aspergillus* (LFA-IMMY<sup>TM</sup>) (COCIO *et al*, 2023; BABBIN *et al*, 2000; LASS-FLÖRL *et al*, 2019).

Análises macroscópicas e histopatológicas são empregadas, embora com menos frequência, pois demandam a ressecção cirúrgica dos órgãos acometidos. Quando possível, técnicas de macroscopia descrevem e analisam os aspectos não apenas das peças anatômicas, mas também dos próprios Aspergilomas. Biópsias de tecidos suspeitos de invasão são analisadas microscopicamente após a emblocagem em parafina e corte histológico, para avaliação de hifas e identificação de micoses distintas (HOFMAN *et al*, 2010).

Porém, a limitação das condições de saúde dos pacientes é um fator contribuidor para a escassez de análises histopatológicas e, por esse motivo, são realizadas com maior frequência *post-mortem*. Mesmo sendo escasso, existem técnicas que auxiliam na otimização da análise e facilitam a identificação dos fungos, como a aplicação do Branqueador óptico Blankophor-P-FluÈssig (BPF) em lâminas coradas com Grocott (ANDREAS *et al*, 2000).

Casos severos da infecção e de ruim prognóstico, são dificilmente analisados antes do óbito em decorrência das condições de saúde do paciente.

Um exemplo severo e atípico relatado na literatura: Paciente do sexo feminino, 25 anos, com diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistêmico sob uso contínuo de esteroides, se apresentou na unidade hospitalar com sintomas brandos como perda de peso, constipação, ulcerações orais.

Seus exames clínicos sugeriam Síndrome antifosfolipídica e por este motivo, foi submetida ao tratamento com heparina endovenosa, mas sofreu hemorragia subdural e acidose refratária, vindo a óbito no décimo dia de hospitalização.

Durante o período de internação, a paciente sofreu sintomas disseminados nunca vistos em API, como choque dependente de vasopressor, placas orofaríngeas, necrose bilateral em pododáctilos acompanhados de isquemia periférica.

Análises *Post-mortem* identificaram API disseminada com angioinvasão, trombose, hemorragia múltipla sistêmica, incluindo em cérebro, pulmões e coração (ROBINETT *et al*, 2013).

Embora difíceis e invasivas, essas análises quando combinadas com métodos fisiológicos, moleculares e imunológicos, permitem um entendimento mais abrangente da etiologia da API e de outras infecções fúngicas.

Estudos de coorte sugerem que, em coinfeções com COVID-19, o dano alveolar difuso causado por hifas de *Aspergillus* spp. é uma complicação de lesão epitelial e inflamação gerada inicialmente pelo vírus.

Essa fragilização dos tecidos é mediada pela regulação negativa da proteína transmembrana ACE2 e subsequente ativação do sistema renina-angiotensina, o marco principal da infecção viral por COVID-19 (FLIKWEERT *et al*, 2020).

## 4.8.2 Tratamentos

As principais classes empregadas em tratamentos consistentes são os triazóis, poliênicos e equinocandinas, e atuam em vias importantes de síntese de compostos essenciais da célula.

### 4. 8.2.1 Azóis

Os azóis fazem parte do tipo de droga mais prevalente em cenários de tratamento ativo e profilaxia, atuando na via do ergosterol. A biossíntese é modulada pela enzima lanosterol 14- $\alpha$ -desmetilase dependente do CYP450 das espécies fúngicas. A modulação negativa dessa via causa falhas nas proteínas e outros compostos importantes, constituintes das membranas celulares dos fungos.

A inibição da lanosterol, resulta na acumulação de compostos tóxicos na membrana, redução da permeabilidade e impedimento de processos de crescimento celular. As drogas como fluconazol, itraconazol, voriconazol e posaconazol são substratos e inibidores de grupos diversos de isoenzimas que atuam inibindo o CYP450 e transportadores de membranas celulares, como a glicoproteína p (SILVA *et al*, 2009; SANDHERR, MASCHMEYER, 2011; DENARDI, 2018; RAFAEL, 2022).

#### 4.8.2.1.1 Primeira geração

O fluconazol é uma droga utilizada com grande frequência como medida profilática. É recomendado para tratamento em receptores de células tronco alogênicas, embora a eficácia em pacientes com neoplasias hematológicas seja menor do que o ITC.

Tem um espectro de ação amplo e é seletivo ao CYP450. A droga é capaz de atuar sobre infecções fúngicas causadas por várias espécies de *Candida* spp., *Cryptococcus* spp. e *Histoplasma* spp. O emprego medicamentoso do fluconazol com drogas poliênicas é possível, e devem ser sugeridos a pacientes que reportem febre num período de 4 a 7 dias (KANEKO *et al*, 2001).

Já itraconazol tem efeitos significativos, com menor toxicidade e é utilizado para tratar infecções fúngicas menos severas, como alergias e infecções não-invasivas. Disposto em formato oral e parenteral, tem maior disponibilidade e, portanto, é aplicada em contextos clínicos com menor grau de fragilidade.

A prática profilática com o ITC é costumeira e ideal para verificação de resistências pelo patógeno, sendo empregada normalmente por 2 semanas à critério clínico de forma monoterápica. A combinação do ITC com drogas poliênicas, apresentam efeitos antagônicos (MELETIADIS *et al*, 2006).

Por ter um espectro funcional contra a maioria das espécies de *Aspergillus* spp. e *Candida* não albicans, o ITC é empregado principalmente no tratamento de pacientes com doenças neoplásicas hematológicas, de forma endovenosa e oral (POTTER, 2001).

#### 4.8.2.1.2 Segunda geração

O voriconazol tem efeitos mais agressivos perante as infecções fúngicas porque é capaz de intensificar o bloqueio total da síntese do ergosterol. Está disponível em suspensão oral e endovenosa, e tem efeito entre todas as espécies de *Aspergillus* spp. comumente observadas.

Possui um amplo espectro de atividade embora deva ser considerado as interações medicamentosas prévias. Drogas antibióticas e barbitúricos de uso extensivo, por exemplo podem reduzir a eficácia do Voriconazol (SANDHERR *et al*, 2011).

O emprego do VOR é recomendado para tratamento em pacientes com neoplasias sanguíneas e recém transplantados de células-tronco. API causada por *A. terreus* normalmente é responsiva ao voriconazol, enquanto são resistentes aos poliênicos (MARTINEZ, 2006).

Não se sabe, se a interação voriconazol e equinocandinas são favoráveis no tratamento da API, embora seja eficaz como método terapêutico alternativo para infecções fúngicas distintas fármaco-resistentes (MAERTENS *et al*, 2006).

O posaconazol é uma droga mais recente, que tem caráter lipofílico e apresenta uma eficácia maior quando empregado na profilaxia de pacientes com síndrome mielodisplásica em quimioterapia. Contrário ao voriconazol, é disponível apenas formulação oral e tem limitação por dose, o que limita o uso em cenários de fragilidade do paciente.

Além disso, ela depende da nutrição rica em lipídeos do paciente, o que significa que só pode ser aplicado em casos com grau de severidade menor e sem comprometimento nutricional.

O POS tem eficácia contra os *Aspergillus* spp., *Candida* spp. e fungos Mucorales, causadores da mucormicose, doença que assim como API é comum em âmbito hospitalar (DOS REIS *et al*, 2018).

### 2.7.3 Equinocandinas

São lipopeptídeos semissintéticos que inibem a síntese de 1,3- $\beta$ -D-glucano, um composto da parede celular fúngica. A deficiência de 1,3 $\beta$ DG gera um desequilíbrio osmótico na parede celular e isso implica na viabilidade da célula fúngica. São mais recentes que os azóis para combate as infecções fúngicas, portanto, ainda existem questões acerca da atividade combinada destas com outras drogas e os efeitos observados na diagnose. São biodisponíveis apenas em formulação endovenosa e tem um espectro de ação limitado.

A CAS é capaz de agir sobre *Candida* spp. resistentes a AMB e todas as espécies de *Aspergillus* spp. resistentes ao ITC, embora as concentrações mínimas para infecções causadas por *A. terreus* e *A. nidulans* sejam maiores. Apesar de tem um espectro de ação alternativo, não é recomendado o emprego monoterápico de CAS (ALIFF *et al*, 2003).

O conjunto de equinocandinas com AMB é assertivo pois atuam sobre diferentes vias essenciais da célula. Contudo, a combinação de CAS e AMB podem causar efeitos de nefrotoxicidade comuns e o tratamento deve ser rapidamente suspenso. A ocorrência de toxicidade aparenta ser algo delimitado a combinação de AMB, já que com azóis, tal efeito não foi observado (MAERTENS, 2006).

A combinação do peptídeo Brilacidina com a CAS, parece ativar as vias de defesa antifúngica da equinocandina, atenuando a virulência, com efeitos atóxicos para as células epiteliais alveolares (DOS REIS *et al*, 2023)

Na União Europeia, o uso de Micafungina e Anidulafungina já são aplicadas em modelos terapêuticos de API. A Micafungina (FK463) tem um espectro de ação antifúngica relevante, uma vez que tem efeitos importantes em *Candida albicans*, resistente à azóis e *A. terreus* (PERKHOFFER, 2012) apud (CHRISTIN, 1998). Não necessita de concentrações mínimas equivalente as demais drogas antifúngicas, indicando uma eficácia clínica ligeiramente maior que o ITC e a AMB. E pode ser combinada com outras drogas antifúngicas ou seguir protocolos monoterápicos (DENNING *et al*, 2006).

Quanto à Anidulafungina, em um estudo conduzido por PERKHOFFER *et al* (2012), obteve a informação que além de atuar na inibição da síntese de 1,3 $\beta$ DG, a combinação da droga com as plaquetas humanas induz a regulação negativa do gene alvo FKS em *A. fumigatus*, e sugere fortemente que são capazes de clivar com maior facilidade as hifas do fungo.

#### 4.8.3 Polienos

São compostos orgânicos poli-insaturados conhecidos como antimicóticos.

Drogas de primeira geração como a Anfotericina, são utilizadas no tratamento da API e infecções fúngicas severas. Tem uma estrutura composta por porções anfipáticas, que impedem a sua solubilização em água. Por esse motivo, normalmente é disponível como Anfotericina B Desoxicolato (AMBd).

A utilização da AMBd na prática clínica sucede diversos fatores limitantes atrelados à efeitos colaterais, sendo a nefrotoxicidade a mais importante (LESTNER *et al*, 2010). Existe relação direta entre a fórmula pura utilizada e o resultado colateral, pois estes não são observados com a mesma frequência quando a formulação da droga é a base de lipídeos. Tais como Anfotericina Lipossomal (AMB), Complexo lipídico de Anfotericina B (ABLC) e dispersão coloidal de anfotericina B (ABCD).

A atuação da ANFB é diretamente associada ao processo de formação dos fagolisossomos durante os mecanismos de defesa pulmonar. A presença de AMBd nas membranas e no meio intracelular de macrófagos alveolares, expõe as hifas do fungo e os seus conídios durante a invasão a morte celular.

Ainda que tenha efeitos semelhantes no hospedeiro, segundo o Protocolo Clínico para Uso de Anfotericina B, da Portaria a SES-DF Nº 1356 de 05/12/2018, publicada no DODF Nº 238 de 17/12/2018, existe um padrão de aplicação a cada caso: AMBd para neonatos, AMB para infecções do SNC, ABLC em infecções pulmonares e invasivas.

#### 4.9 ARTIGOS E MATERIAIS PUBLICADOS

No presente trabalho foram utilizados 97 materiais científicos obtidos por consulta aos bancos de dados PubMed, Google Acadêmico e o Portal de periódico da CAPES, para realização da revisão narrativa. Dentre esses, foram considerados trabalhos acadêmicos de ensino superior e bibliografias produzidas em contextos acadêmicos.

Materiais em línguas estrangeiras que não inglês e português, foram desconsiderados e aqueles que possuem réplicas em mais de uma fonte foram contabilizados como únicos e pertencendo a base cujo foi primariamente obtido.

Em sua totalidade, segundo Google Acadêmico, cerca de 290 artigos e textos acadêmicos foram escritos e publicados em Jornais e Revistas Científicas, na língua portuguesa durante o período de 2000 a 2024. Contudo, no Portal de Periódicos da CAPES e no PubMed, 17 e 15 artigos foram publicados na língua portuguesa, respectivamente.

Os principais locais on-line de publicação dos textos são jornais e revistas de origem estrangeira. Dentre os 97 textos revisados, tiveram origem em cerca de 65 locais de publicações distintos. Sendo o Journal of Clinical Microbiology, o local de prevalência de publicações. Seguidos pelo Clinical Infectious Diseases, International Journal of Infectious Diseases, Jornal Brasileiro de Pneumologia e Scientifics Reports: Nature.

Os dados quantificados de textos científicos revisados no trabalho foram compilados relacionando os principais jornais, revistas e diretórios de publicação, o tipo de texto e a quantificação destes por locais de publicação, conforme a tabela abaixo (Tabela 1).

**TABELA 1. LOCAIS DE PUBLICAÇÃO E QUANTIFICAÇÃO DE TEXTOS ACADÊMICOS PUBLICADOS.**

LOCAL DE PUBLICAÇÃO	Nº DE PUBLICAÇÕES	TIPO DE TEXTO	LOCAL DE PUBLICAÇÃO	Nº DE PUBLICAÇÕES	TIPO DE TEXTO	LOCAL DE PUBLICAÇÃO	Nº DE PUBLICAÇÕES	TIPO DE TEXTO
Acta Médica Portuguesa	1	Artigo	Emerging Infectious Diseases	1	Artigo	mBio Medicine (Baltimore)	1	Artigo
Advances in Applied Microbiology	1	Artigo	Eukaryotic Cell	2	Artigo	mSphere	1	Artigo
American Journal of Critical Care	1	Artigo	Euro Surveillance	1	Artigo	Mycologia	1	Artigo
American Journal of Hematology	1	Artigo	European Journal of Medical Research	1	Artigo	Nature	1	Artigo
American Journal of Tropical Medicine and Hygiene	1	Artigo	European Respiratory Journal	2	Artigo	Communications	2	Artigo
Antimicrobial Agents Chemotherapy	2	Artigo	Fiocruz, Instituto Leônidas e Maria Deane	1	Dissertação	Oncology (Willinston Park)	1	Artigo
Archives of Pathology and Laboratory Medicine	1	Artigo	Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Ribeirão Preto	1	Dissertação	PLoS Genetics	2	Artigo
Blood, The Journal of the American Society of Hematology	1	Artigo	Immunology	1	Artigo	PLoS One	2	Artigo
BMC Genomics	1	Artigo	Imprensa Universitária-UFRJ	1	Livro	PLoS Pathogeny Revista Brasileira de Análises Clínicas	1	Artigo
BMC Infectious Diseases	1	Artigo	Infection and Immunity	1	Artigo	Revista Científica Escola Estadual de Saúde Pública de Goiás	1	Artigo
Brazilian Journal of Development	1	Artigo	Intensive Care Medicine	1	Artigo	Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical	1	Artigo
British Journal of Haematology	1	Artigo	International Journal of Immunopathology and Pharmacology	1	Artigo	Revista dos Trabalhos de Iniciação Científica da UNICAMP	1	Artigo
Canada Respiratory Journal	1	Artigo	International Journal of Infectious Diseases	4	Artigo	Scientific Reports: Nature	3	Artigo
Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society	2	Artigo	Jornal Brasileiro de Doenças Infecciosas	2	Artigo	Studies in mycology	1	Artigo
Clinical Microbiology Reviews	3	Artigo	Jornal Brasileiro de Pneumologia	4	Artigo	Universidade de Coimbra	1	Monografia
Clinical Immunology	1	Artigo	Journal of Antimicrobial Chemotherapy	1	Artigo	Universidade Federal de Santa Maria	1	Tese
Clinical Infectious Diseases	4	Artigo	Journal of Biological Chemistry	1	Artigo	Universidade Federal de Campina Grande	1	Trabalho de Conclusão de Curso
Critical Care	2	Artigo	Journal of Clinical Microbiology	11	Artigo	Universidade Fernando Pessoa	1	Dissertação
Current Opinion in Infectious Diseases	1	Artigo	Journal of Hospital Infection	1	Artigo	Virulence	2	Artigo
Doenças infecciosas e microbiologia clínica	1	Artigo	Journal of Infection	1	Artigo	Yonsei Medical Journal	1	Artigo
						TOTAL	97	

FONTE: A autora (2024)

Contudo, foram utilizados apenas 15 textos acadêmicos em português, classificados após a triagem do conteúdo, relevância e coerência com o assunto. Aos quais, majoritariamente, são trabalhos acadêmicos. Nota-se repetições entre os textos em português entre os registros do Portal de Periódicos da CAPES e o Google Acadêmico.

Embora haja um número maior de textos publicados em inglês (n=82) utilizados na revisão, mesmo que produzidos em países falantes oficiais de português, estes apresentam fortemente os atributos da área da saúde associadas a infecção por *Aspergillus* spp.

De modo geral, existe antagonicamente um número maior de textos disponíveis em português abordando aspectos agrários, microbiológicos e econômicos do fungo. Tal fato, indica fortemente a limitação de interesse científico nos *Aspergillus* spp. sobre lentes da agronomia e não necessariamente, a medicina. Pois, apesar de serem patógenos virulentos à espécie humana, as taxas de contaminação de lavouras de grãos como arroz, soja e outras leguminosas abastecedoras dos lares brasileiros, são elevadas.

Para obtenção do panorama geográfico das pesquisas avaliadas, todos os 97 textos foram classificados de acordo com o país em que foram realizados ou a localização originária do laboratório do autor principal, assim como também a quantidade de publicações por continente, país e a língua aos quais foram escritos (Tabela 2).

Os materiais utilizados para a revisão foram publicados em 19 países distintos. Ao todo, 41 publicações foram escritas por países europeus, 11 foram escritos por países asiáticos e 46 foram escritos por países americanos, correspondendo à 41,84%, 11,22% e 46,94% de todos os textos analisados, respectivamente.

**TABELA 2. RELAÇÃO ENTRE NÚMERO DE PUBLICAÇÕES POR PAÍS E LINGUAGEM**

<b>PAÍSES DE ORIGEM /CONTINENTE</b>	<b>Nº DE TEXTOS</b>	<b>LÍNGUA referência= inglês (português)</b>
<b>EUROPA</b>		
Alemanha	7	7(0)
Áustria	4	4(0)
Bélgica	4	4(0)
Espanha	2	2(0)
França	6	6(0)
Holanda	6	6(0)
Portugal	4	1(3)
Reino Unido	6	6(0)
República Tcheca	1	1(0)
Suiça	1	1(0)
<b>ÁSIA</b>		
China	4	4(0)
Coreia do Sul	3	3(0)
Índia	1	1(0)
Japão	2	2(0)
Taiwan	1	1(0)
<b>AMÉRICA</b>		
Brasil	18	6(12)
Canadá	1	1(0)
Chile	1	1(0)
Estados Unidos	26	26(0)

FONTE: A autora (2024)

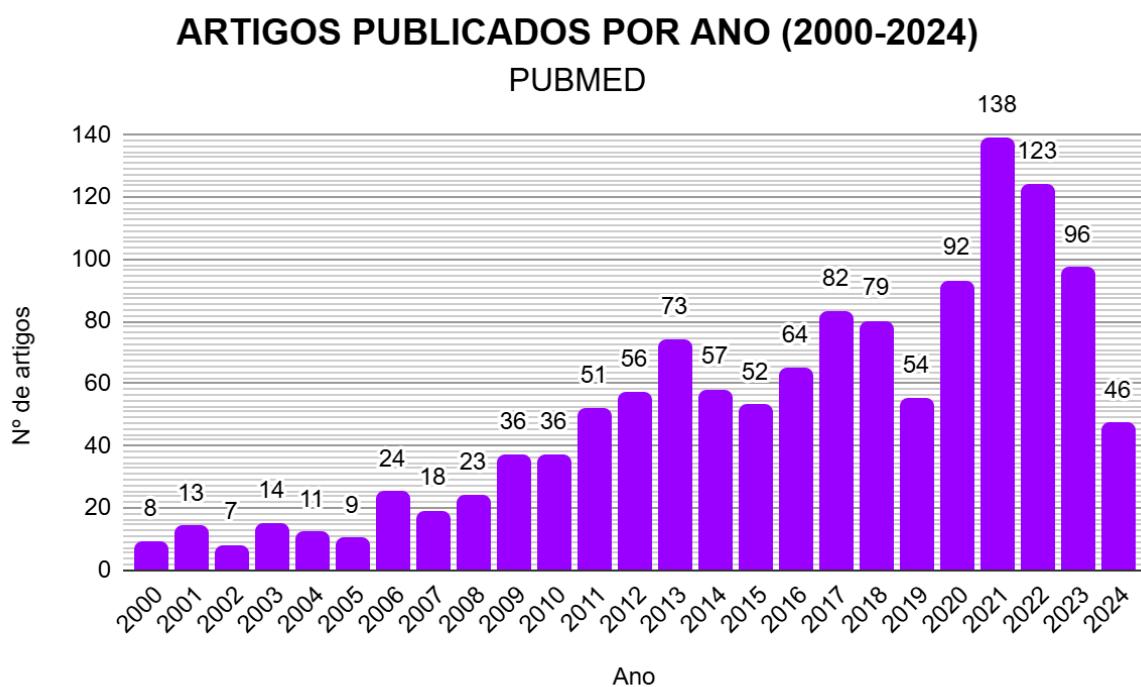
Embora o número de publicações entre países europeus e americanos se assemelhem, existe uma prevalência maior de publicações de origem estadunidense. Considerando apenas os dados do continente americano, as publicações norte-americanas correspondem à 56,52%, enquanto publicações sul-americanas equivalem a 43,48%, sendo a maioria de origem brasileira.

Foram levados em consideração trabalhos e bibliografias acadêmicas oriundas países como Portugal e Brasil, escritos na língua portuguesa.

De modo geral, o banco de dados PubMed foi o principal meio de obtenção de textos científicos que dissertam sobre atributos moleculares, genéticos, imunológicos e clínicos de interesse médico. Uma vez que recebe um influxo maior de publicações validadas e gratuitas, voltadas para divulgação científica e acadêmica.

As informações sobre a distribuição anual de textos publicados nas bases de dados do PubMed, durante o período de 2000 a 2024 foram empregadas em um gráfico de barras (Gráfico 1), a fim de identificar pontos de tendências de publicações como períodos de maior ou menor produção científica.

**GRÁFICO 1. ARTIGOS SOBRE ASPERGILOSE PULMONAR INVASIVA PUBLICADOS ENTRE OS ANOS 2000 E 2024, PESQUISADOS NO PUBMED.**



FONTE: A autora (2024)

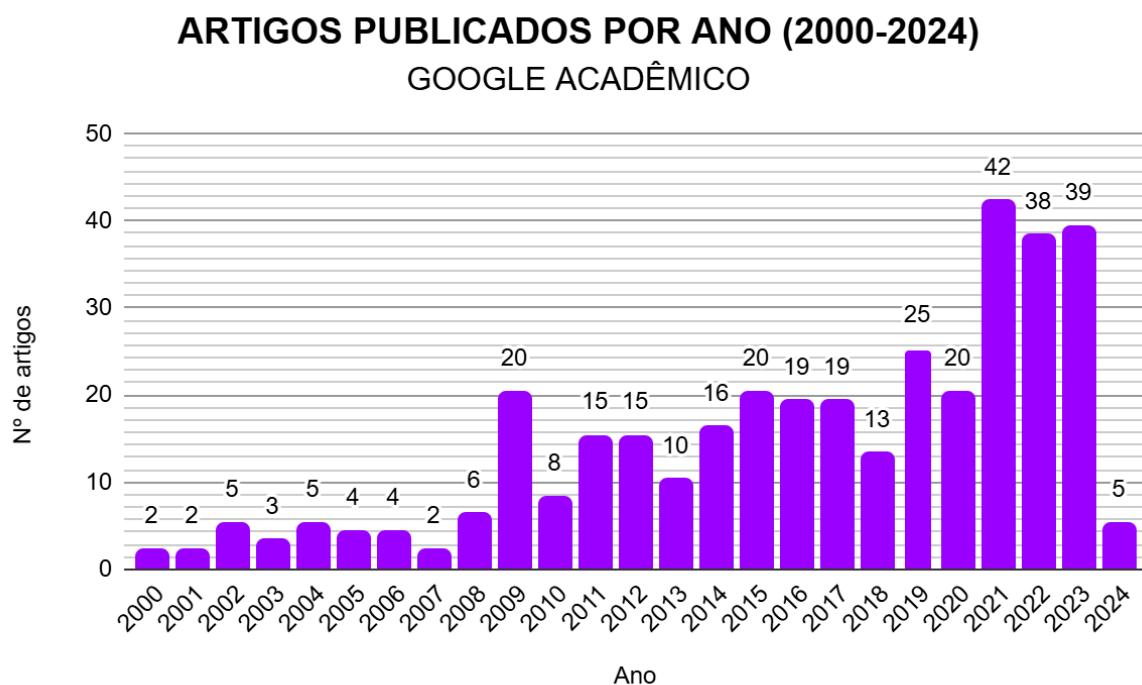
Nas primeiras décadas, do início do século XXI, pode-se observar que houve uma crescente no número de publicações científicas depositadas no banco de dados de PubMed.

Pode-se considerar que tal ocorrência está atrelada as novidades processuais e desenvolvimentos científicos moleculares, que permitiram avaliações gerais sobre a patogenicidade do fungo, frente ao aumento dos casos de doenças infecciosas fúngicas.

Os cenários sociais da época refletem nos dados, pois entre a primeira e a secunda década, o número de publicações relacionadas ao tema aumentaram gradativamente.

A representação gráfica de número de artigos referentes a Aspergilose Pulmonar Invasiva, publicados nas bases de dados do Google Acadêmico, foi empregada ao gráfico abaixo (Gráfico 2), permitindo observar as tendências ao longo deste período e evidenciar as variações no volume de publicações.

**GRÁFICO 2. ARTIGOS SOBRE ASPERGILOSE PULMONAR INVASIVA  
PUBLICADOS ENTRE OS ANOS 2000 E 2024, PESQUISADOS NO GOOGLE  
ACADÊMICO.**



FONTE: A autora (2024)

Uma crescente similar àquela obtida no banco PubMed se repete, quando representado graficamente o número de publicações disponíveis on-line por intermédio do Google Acadêmico. Apresentando picos entre o final da primeira década e o início da segunda. Sugerindo que o número de publicações aumenta em função do cenário social do momento e as demandas científicas relacionadas.

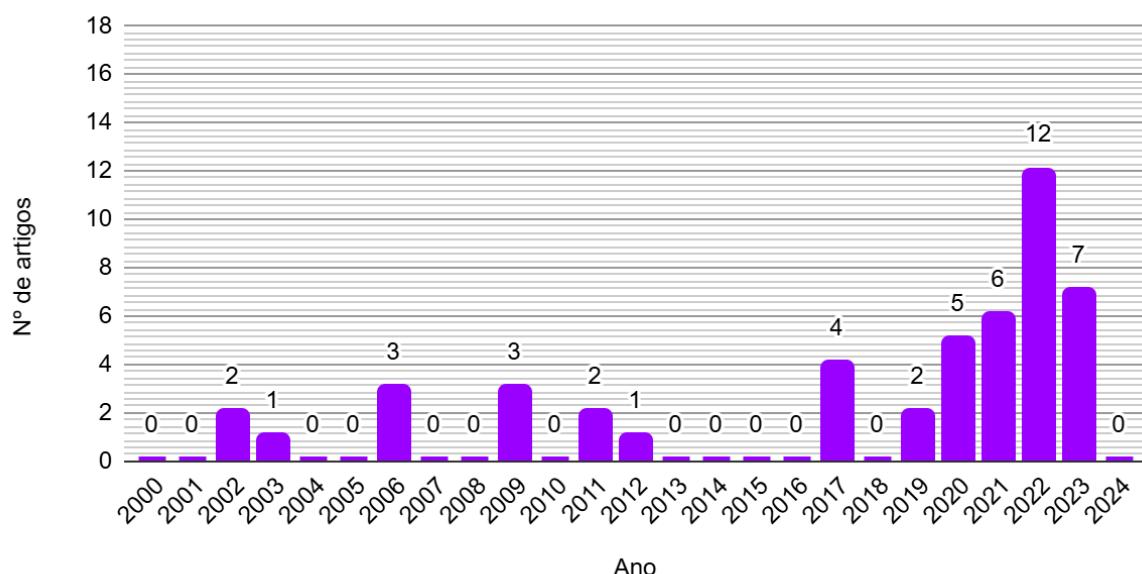
Diferentemente, o banco do Google Acadêmico, forneceu artigos e materiais científicos, que em sua maioria apresentaram consistência com o assunto, porém com linguagens mais generalistas. Indicando que o banco de dados do Google Acadêmico, é uma ferramenta na indicação de materiais acessíveis para população com base nas taxas de menção.

Pois disponibiliza conteúdos que são citados com maior frequência por conter informações científicas de interesse social; que são linguisticamente mais dinâmicos e fáceis de serem compreendidos. Salvo, os textos que apresentam descrições científicas específicas. Que por muitas vezes, também estavam presentes no PubMed.

A relação entre o número de publicações obtidas a partir das bases do Portal de Periódicos da CAPES, também foram registradas também conforme o gráfico de barras abaixo (Gráfico 3), ilustrando aspectos de crescimento, estabilidade e declínio na produção acadêmica ao longo do período analisado.

**GRÁFICO 3. ARTIGOS SOBRE ASPERGILOSE PULMONAR INVASIVA PUBLICADOS ENTRE OS ANOS 2000 E 2024, PESQUISADOS NO PORTAL DE PERIÓDICOS DA CAPES.**

**ARTIGOS PUBLICADOS POR ANO (2000- 2024)**  
PORTAL DE PERIÓDICOS DA CAPES



FONTE: A autora (2024)

Por fim, o Portal de periódicos da CAPES, foi utilizado para obtenção de materiais de origem brasileira, em detrimento do acervo científico. Embora, a consolidação de textos nacionais tenha se demonstrado escassa perante a triagem desta revisão.

Embora não tenha muitos textos científicos sobre o tema no acervo científico da CAPES, apresentam picos de publicações, similares com aqueles representados no Google Acadêmico e PubMed, dentre últimos cinco anos.

Para avaliar a relação entre demanda e desenvolvimento de pesquisas científicas, deve-se considerar o momento histórico e suas ocorrências. É possível que em primeiro momento, as publicações sobre a API se relacionassem com os avanços científicos como a ampliação dos imunoterápicos ocorreu entre os anos 1990 e 2000 (ALEXANDRE, 2016).

O consumo de medicações imunobiológicas para tratamento de doenças autoimunes ou neoplasias, se tornaram cada vez mais comuns e por conseguinte, a população se tornou cada vez mais imunossuprimida.

Além disso, as práticas de controle de infecção de ambiente hospitalar começaram a ser empregadas fortemente durante o início do século XXI, mobilizadas pelo aumento dos casos de infecção.

Infere-se que a representação gráfica é resultado da demanda científica para compreensão de aspectos moleculares do fungo, em detrimento dos mecanismos imunológicos envolvidos nas infecções.

No gráfico de publicações do Google Acadêmico, observa-se um pico entre os anos 2008 e 2009. Nos períodos de 2006 a 2009, houve uma maior incidência global de Aspergilose Pulmonar Invasiva, que acometeu em sua maioria, pacientes que estavam imunoterapias para controle e tratamento de doenças neoplásicas, e que foram submetidos a transplantes de medula óssea (FREITAS *et al*, 2009).

Até o presente momento, a API é uma doença de interesse médico porque alige principalmente pacientes com condições imunodepressão que foram submetidos a TCTH.

Não obstante, um segundo pico entre 2011 e 2015, é ilustrado e precede a atualização da diretriz de práticas clínicas para diagnóstico e tratamento da aspergilose pulmonar invasiva (2016), pois os casos de infecção permaneciam em alta. O pico de maior relevância entre as duas décadas, foi entre os anos de 2020 até 2023.

São ilustradas no número de publicação de ambos os três bancos de dados e estão relacionadas ao cenário mundial da pandemia de SARS-CoV-2.

Neste período, pesquisadores em âmbito global desenvolviam materiais e procuravam pela relação entre a infecção viral e a ocorrência da API. As infecções concomitantes foram um tópico importante no auge da pandemia, uma vez que existe uma sinergia real e relevante entre ambos os patógenos.

Os estudos entre SARS-CoV-2 e API ainda estão em desenvolvimento, mas já se sabe que a coinfeção tem uma taxa de mortalidade elevada e que os mecanismos de patogenicidade, são semelhantes e correlacionados.

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo microbiológico é essencial na compreensão epidemiológica de infecções causadas por patógenos, tanto oportunistas quanto virulentos, que podem afetar populações humanas. Compreender os atributos inerentes a estes micro-organismos é crucial para o desenvolvimento de técnicas de diagnose e tratamento eficientes, a qualquer enfermidade.

Reforça-se necessidade de incluir, de forma recorrente, culturas microbiológicas, estudo genéticos e farmacológicos, para emprego assertivo de terapias e otimização da taxa de sobrevivência dos pacientes. Tal fato não seria possível sem o avanço tecnológico das áreas da biologia molecular, biotecnologia e correlatas, que hoje sustentam a demanda clínica de desenvolver metodologias menos invasivas e com taxas de especificidade e sensibilidade cada vez maiores.

Entre as infecções fúngicas conhecidas, a Aspergilose Pulmonar Invasiva se destaca por suas taxas de mortalidade e dificuldade de tratamento, sendo considerada altamente virulenta. Embora sua predominância esteja sobre pacientes imunocomprometidos, a incidência de infecções em pacientes sadios tem aumentado.

Considerar infecções concomitantes entre diferentes patógenos é crucial no cenário pós-pandêmico, pois muitos mecanismos de defesa dos hospedeiros e de virulência do fungo estão relacionados.

O estudo sugere a expansão das pesquisas científicas para os países sul-americanos, uma vez que a concentração de artigos e textos publicados é maior em países euroasiáticos e norte-americanos.

Ainda que os *Aspergillus* spp. tenham importância elevada no ramo da agronomia e ecologia, causando uma desvalorização do produto agrícola em países emergentes como o Brasil, não se deve descartar o potencial nocivo à vida humana, tampouco subestimar seus impactos na saúde pública.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AL-ALAWI, A. RYAN, CF. FLINT, JD. MÜLLER NL. *ASPERGILLUS-RELATED LUNG DISEASE*. **Canada Respiratory Journal**. V.12, n. 7, p. 377-387, 2005. Disponível em:<https://doi.org/10.1155/2005/759070>. Acesso em: 07. Set. 2024.

ALEXANDRE, S.D. Terapêutica Imunossupressora na Anemia aplásica: a propósito de um caso clínico. Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina) - **Faculdade de Medicina da Universidade Lisboa**, Lisboa, Portugal. 2016. 28p.

ALIFF, T.B. *et al*. Refractory *Aspergillus* pneumonia in patients with acute leukemia: successful therapy with combination caspofungin and liposomal amphotericin. **Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society**. v. 97, n. 4, p. 1025-1032, Fev, 2003. Disponível em:<https://doi.org/10.1002/cncr.11115>. Acesso em: 02. Out. 2024.

AMBATTI, S. *et al*. Dectin-1-Targeted Antifungal Liposomes Exhibit Enhanced Efficacy. **mSphere**. v. 4, n. 1, e00025-19. Fev, 2019. Erratum in: **mSphere**. v. 4, n. 2, e00121-19. Mar, 2019. Disponível em:<https://doi.org/10.1128/msphere.00025-19>. Acesso em: 12 Set, 2024.

ANDREAS, S. *et al*. Diagnosis of pulmonary aspergillosis using optical brighteners. **European Respiratory Journal**. v. 15, n. 2, p. 407-411, Fev, 2000. Disponível em:<https://doi.org/10.1034/j.1399-3003.2000.15b30.x>. Acesso em: 02. Set. 2024.

ARASTEHFAR, A. *et al* *Aspergillus fumigatus* and aspergillosis: From basics to clinics. **Studies in mycology**. v. 100, n. 1, p. 100115. 2021. DOI: 10.1016/j.simyco.2021.100115. Disponível em:<https://doi.org/10.1016/j.simyco.2021.100115>. Acesso em: 17 Set, 2024.

ARAÚJO, C.P.M.D. Avaliação Da Formação De Biofilme E Análise Das Proteínas Do Secretoma E Biofilme De *Aspergillus fumigatus*. Dissertação (Mestrado em Biologia da Interação Patógeno-Hospedeiro) - **Fundação Oswaldo Cruz – Fiocruz, Instituto Leônidas e Maria Deane**, Manaus. 2019. 139p. Disponível em:  
<https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/41442>. Acesso em: 14 Set, 2024.

BABBIN, B. A. *et al*. Pathologic manifestations of invasive pulmonary aspergillosis in cancer patients: the many faces of *aspergillus*. **Cancer Control**. v. 7, n. 6, p. 566-571, Nov-Dez, 2000. Disponível em:<https://doi.org/10.1177/107327480000700609>. Acesso em: 15. Set. 2024.

BALLOY, V. *et al*. Aspergillus fumigatus-induced interleukin-8 synthesis by respiratory epithelial cells is controlled by the phosphatidylinositol 3-kinase, p38 MAPK, and RK1/2 pathways and not by the toll-like receptor-MyD88 pathway. **Journal of Biological Chemistry**. v. 283, n. 45, p. 30513-30521. Nov, 2008. Disponível em:<https://doi.org/10.1074/jbc.M803149200>. Acesso em: 02 Set, 2024.

BENNET, J. KLICH, M. Mycotoxins. **Clinical Microbiology Reviews**. V. 16. p 497-516. 2003. DOI: 10.1128/CMR.16.3.497-516.2003.

BERTHELOT, P. *et al*. Efficacy of environmental measures to decrease the risk of hospital-acquired aspergillosis in patients hospitalised in haematology wards. **Clinical microbiology**

**and infection.** v. 12, n. 8, p. 738-744, Ago, 2006. Disponível em:<https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2006.01499.x>. Acess in 19 Out, 2024.

BLAIZE, M. *et al.* Fatal invasive aspergillosis and coronavirus disease in an immunocompetent patient. **Emerging infectious diseases.** v. 26, n. 7, p. 1636, 2020. Disponível em:<https://doi.org/10.3201/eid2607.201603>. Acess in 27 Out, 2024.

BONFANTI, J.W. *et al.* ACURÁCIA DA DETECÇÃO DO ANTÍGENO GALACTOMANANA NO SORO PARA O DIAGNÓSTICO PRECOCE DE ASPERGILOSE PULMONAR INVASIVA: UMA REVISÃO RÁPIDA. Accuracy of serum galactomannan antigen detection for the early diagnosis of Invasive pulmonary aspergillosis: a rapid review. **Rev. Cient. Esc. Estadual Saúde Pública Goiás "Cândido Santiago".** 9º Ed. Especial, 1ª Oficina de Elaboração de Pareceres Técnicos Científicos (PTC), p. 1-18. V.9, 9f0. 2023. Disponível em:<http://dx.doi.org/10.22491/2447-3405.2023>. Acesso em:09 Out, 2024.

CAMPOS, S.G.; BARONI, F.A.; SOUZA, M.M.S.; MARTINS, J.L. **Microbiologia Geral**, 4ª ed, Imprensa universitária – UFRRJ. 2014. p186.

CARVALHO, A *et al.* **Aprendendo Metodologia Científica**. São Paulo: O Nome da Rosa. 2000. p. 11- 6. Disponível em: [https://docs.ufpr.br/~felipe/Metodologia\\_pesquisa.pdf](https://docs.ufpr.br/~felipe/Metodologia_pesquisa.pdf). Acesso em: 14. ago. 2024.

CARVALHO, L.I.S.C. ASPERGILLUS E ASPERGILOSE-DESAFIOS NO COMBATE DA DOENÇA. Dissertação (Mestrado integrado em Ciências Farmacêuticas) -**Universidade Fernando Pessoa**, Porto. Portugal. P. 39. 2013.

CHIGNARD, M. *et al.* Role of Toll-like receptors in lung innate defense against invasive aspergillosis. Distinct impact in immunocompetent and immunocompromized hosts. **Clinical Immunology.** v. 124, n. 3, p. 238-243, Set, 2007. Disponível em:<https://doi.org/10.1016/j.clim.2007.05.004>. Acesso em: 10 Out, 2024.

CLANCY, C. J. *et al.* Bronchoalveolar lavage galactomannan in diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis among solid-organ transplant recipients. **Journal of Clinical Microbiology.** v. 45, n.6, p.1759-1765. Jun, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/jcm.00077-07>. Acesso em 10 Set, 2024.

COCIO, T. A *et al.* Significance of *Aspergillus* spp. isolation in defining cases of COVID-19 Associated Pulmonary Aspergillosis–CAPA. **Jornal Brasileiro de Doenças Infecciosas.** v. 27, n. 4, p. 102793. Jul-Ago, 2023. Disponível em:<https://doi.org/10.1016/j.bjid.2023.102793>. Acesso em: 24 Set, 2024.

COLABARDINI, A.C. *et al.* Chromatin profiling reveals heterogeneity in clinical isolates of the human pathogen *Aspergillus fumigatus*. **PLoS Genetics.** v. 18, n. 1, e1010001. Jan, 2022. Disponível em:<https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1010001>. Acesso em: 28 Set, 2024.

CRAMER JR, Robert A. *et al.* Calcineurin target CrzA regulates conidial germination, hyphal growth, and pathogenesis of *Aspergillus fumigatus*. **Eukaryotic cell.** v. 7, n. 7, p. 1085-1097, Jun, 2008. Disponível em:<https://doi.org/10.1128/ec.00086-08>. Acess in 14 Set, 2024.

CRUZ, I.C.L.V; MAGRI, M.M. DESAFIOS NO DIAGNÓSTICO DE CAPA (COVID-19 ASSOCIATED PULMONARY ASPERGILLOSIS) EM UM HOSPITAL QUATERNÁRIO DO BRASIL. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**. v. 26, p. 102495, 2022. Disponível em:<https://doi.org/10.1016/j.bjid.2022.102495>. Acesso em: 23. set. 2024.

CUI, N. *et al.* CD8+ T-cell counts: an early predictor of risk and mortality in critically ill immunocompromised patients with invasive pulmonary aspergillosis. **Critical Care**. v. 17, p. 1-15, 2013. Disponível em:<https://doi.org/10.1186/cc12836>. Acesso em: 21 Set, 2024.

DA PAZ JUNIOR, F.B. *et al.* Caracterização morfológica e proteolítica de *Aspergillus niger* isolado da biblioteca do IFPE-campus Recife. **Brazilian Journal of Development**, [S. l.] v. 6, n. 8, p. 63959-63966, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.34117/bjdv6n8-721>. Acesso em: 09 Set, 2024.

DAGENAIS, T.R; KELLER, N. P. Pathogenesis of *Aspergillus fumigatus* in Invasive Aspergillosis. **Clinical Microbiology Reviews**. v. 22, n. 3, p. 447-465. Jul, 2009. Disponível em:<https://doi.org/10.1128/cmr.00055-08>. Acesso em: 10 Out, 2024.

DENARDI, L.B. *Aspergillus spp.: SUSCETIBILIDADE AOS ANTIFÚNGICOS ISOLADOS E EM ASSOCIAÇÃO POR DIFERENTES METODOLOGIAS E DETECÇÃO DE MECANISMOS DE RESISTÊNCIA A AZÓLICOS*. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) - Centro de Ciências da Saúde, **Universidade Federal de Santa Maria**, Rio Grande do Sul, p.166. 2018. Disponível em: <http://repositorio.ufsm.br/handle/1/20458>. Acesso em: 12 Set, 2024.

DENNING, D.W. *et al.* Micafungin (FK463), alone or in combination with other systemic antifungal agents, for the treatment of acute invasive aspergillosis. **Journal of Infection**. v. 53, n. 5, p. 337-349, 2006. Availabe from: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2006.03.003>. Acesso em: 13 Out, 2024.

D'HAESE, J. *et al.* Detection of galactomannan in bronchoalveolar lavage fluid samples of patients at risk for invasive pulmonary aspergillosis: analytical and clinical validity. **Journal of clinical microbiology**. v. 50, n. 4, p. 1258-1263, Abr, 2012. Disponível em:<https://doi.org/10.1128/jcm.06423-11>. Acesso em: 28 Out; 2024.

DIETL, A.M. *et al.* Histidine biosynthesis plays a crucial role in metal homeostasis and virulence of *Aspergillus fumigatus*. **Virulence**. v. 7, n. 4, p. 465-476, 2016. Disponível em:<https://doi.org/10.1080/21505594.2016.1146848>. Acesso em: 12 Out, 2024.

**DISTRITO FEDERAL**. Secretaria de Estado de Saúde. Portaria SES-DF nº 1356, de 5 de dezembro de 2018. Dispõe sobre Protocolo Clínico para Uso de Anfotericina B. Diário Oficial do Distrito Federal, nº 238, 17 dez. 2018.

DOS REIS, T.F. *et al.* A host defense peptide mimetic, brilacidin, potentiates caspofungin antifungal activity against human pathogenic fungi. **Nature Communications**. v. 14, n. 1, p.2052. Abr, 2023. Disponível em:<https://doi.org/10.1038/s41467-023-37573-y>. Acesso em: 23 Set, 2024.

DOS REIS, T.F. *et al.* The Influence of Genetic Stability on *Aspergillus fumigatus* Virulence and Azole Resistance. **G3: Genes, Genomas, Genética** (Bethesda). v. 8, n. 1, p.265-278. 2018. Disponível em:<https://doi.org/10.1534/g3.117.300265>. Acesso em: 13. Set, 2024.

FARIAS, M.E. *et al.* COVID-19-Associated Pulmonary Aspergillosis in a Series of Complete Autopsies from the Brazilian Amazon. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**. v. 106, n. 2, p. 571-573. Jan, 2022. Disponível em:<https://doi.org/10.4269/ajtmh.21-1009>. Acess in 23 Set, 2024.

FISHER, C.E. *et al.* Validation of single nucleotide polymorphisms in invasive aspergillosis following hematopoietic cell transplantation. **Blood, The Journal of the American Society of Hematology**. v. 129, n. 19, p. 2693-2701, 2017. Disponível em:<https://doi.org/10.1182/blood-2016-10-743294>. Acesso em: 23 Set. 2024.

FLIKWEERT, A.W. *et al.* Late histopathologic characteristics of critically ill COVID-19 patients: different phenotypes without evidence of invasive aspergillosis, a case series. **Journal of critical care**. v. 59, p. 149-155, Out, 2020. Disponível em:<https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.07.002>. Acesso em: 25 Out, 2024.

FONSECA, J. J. S. **Metodologia da pesquisa científica**. Fortaleza: UEC. 2002.

FORTÚN, J. *et al.* Aspergillosis. Clinical forms and treatment: Formas clínicas y tratamiento. **Doenças Infecciosas e Microbiologia Clínica**. English. Spanish. v. 30, n. 4, p. 201-208, 2012. Disponível em:<https://doi.org/10.1016/j.eimc.2011.12.005>. Acesso em: 13 Out, 2024.

FREITAS, D. B. DE A. *et al.* Surto de aspergilose pulmonar invasiva em enfermaria de transplante de medula óssea: achados tomográficos. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 35, n. 9, p. 931–936, set. 2009.

GIRMENIA, C; NUCCI, M; MARTINO, P. Clinic significance of *Aspergillus* fungaemia in patients with haematological malignancies and Invasive aspergillosis. **British Journal of Haematology**. V. 114, n. 1, p. 93-98. Jul, 2001. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2001.02901.x. Disponível em:<https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2001.02901.x>. Acesso em: 13 Out. 2024.

GONÇALVES, S.M. *et al.* Genetic variation in PFKFB3 impairs antifungal immunometabolic responses and predisposes to invasive pulmonary aspergillosis. **MBio**. v. 12, n. 3, p. e0036921. Jun, 2021. Disponível em:<https://doi.org/10.1128/mbio.00369-21>. Acesso em: 22 Out, 2024.

GORTON, R. L. *et al.* Improved standardization of the Bio-Rad Platelia *Aspergillus* galactomannan antigen sandwich enzyme immunoassay using the DS2 (Dynex) enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) processing system. **Journal of Clinical Microbiology**. v. 53, n. 7, p. 2072-2078, 2015. Jul, 2015. Disponível em:<https://doi.org/10.1128/jcm.00157-15>. Acesso em: 09 Set. 2024.

GRESNIGT, M.S. *et al.* A polysaccharide virulence factor from *Aspergillus fumigatus* elicits anti-inflammatory effects through induction of Interleukin-1 receptor antagonist. **PLoS Pathogeny**. v. 10, n.3, p. e1003936. Mar, 2014. Disponível em:<https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003936>. Acesso em: 27 Out, 2024.

GRESNIGT, M.S. et al. Genetic deficiency of NOD2 confers resistance to invasive aspergillosis. **Nature Communications**. V. 9, n.1, p. 2636. Jul, 2018. Disponível em:<https://doi.org/10.1038/s41467-018-04912-3>. Acesso em: 09 Set, 2024.

HARMAN, E.M. Aspergillosis. **Medscape**: Drugs and medication; Pneumology. Jul. 2024. Disponível em: <https://emedicine.medscape.com/article/296052-overview?form=fpf>. Acesso em 12. Ago. 2024.

HAYETTE, M.P. et al. Detection of *Aspergillus* species DNA by PCR in bronchoalveolar lavage fluid. **Journal of clinical microbiology**. v. 39, n. 6, p. 2338-2340, 2001. Disponível em:<https://doi.org/10.1128/jcm.39.6.2338-2340.2001>. Acesso em: 04. Out. 2024.

HOFMAN, V. et al. Usefulness of molecular biology performed with formaldehyde-fixed paraffin-embedded tissue for the diagnosis of combined pulmonary invasive mucormycosis and aspergillosis in an immunocompromised patient. **Diagnostic Pathology**, v. 5, p. 1, Jan. 2010. DOI: 10.1186/1746-1596-5-1. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20205795/>. Acesso em: 10 Out. 2024.

Houbraeken, J, Vries, R.P.D, Samson, R.A. Chapter Four- Modern Taxonomy of Biotechnologically Important *Aspergillus* and *Penicillium* Species.[S.L] In: Sariaslani, S; Gadd, G. M. [ed.] **Advances in Applied Microbiology**. Academic Press. V 86. p.199-249. 2014. Disponível em:<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800262-9.00004-4>. Acesso em: 10 out. 2024.

HUBER, R.N Aspergilose invasiva: uma infecção fatal. **Sanarmed**. 16. jun., 2022. Ciclo da Medicina: Ciclo Básico. Disponível em: <https://sanarmed.com/aspergilose-invasiva-uma-infeccao-fatal-colunistas/>. Acesso em 13. ago. 2024.

HUBKA, V. et al. Taxonomic revision of Eurotium and transfer of species to *Aspergillus*. **Mycologia**. V.105, n. 4. P. 912-937. 2013. Disponível em:<https://doi.org/10.3852/12-151>. Acesso em: 20 Out, 2024.

IBRAHIM, A.S. et al. The iron chelator deferasirox enhances liposomal amphotericin B efficacy in treating murine invasive pulmonary aspergillosis. **Journal of antimicrobial chemotherapy**. v. 65, n. 2, p. 289-292, Fev, 2010. Disponível em:<https://doi.org/10.1093/jac/dkp426>. Acesso em: 23. Set. 2024.

IBRAHIM-GRANET, O. et al. Phagocytosis and intracellular fate of *Aspergillus fumigatus* conidia in alveolar macrophages. **Infection and Immunity**. V. 71, N. 2, p. 891-903. Fev, 2003. Disponível em:<https://doi.org/10.1128/iai.71.2.891-903.2003>. Acesso em: 04. Out. 2024.

IIJIMA, Y. et al. Invasive pulmonary aspergillosis mimicking organizing pneumonia after mTOR inhibitor therapy: A case report. **International Journal of Infectious Diseases**. v. 69, p. 75-77, Abr, 2018. Disponível em:<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2018.01.033>. Acesso em: 15 Out, 2024.

IRMER, H. et al. RNAseq analysis of *Aspergillus fumigatus* in blood reveals a just wait and see resting stage behavior. **BMC genomics**. v. 16, n. 1, p. 640. Ago, 2015. Disponível em:<https://doi.org/10.1186/s12864-015-1853-1>. Acesso em: 05 Set, 2024.

IWEN, P.C *et al.* Pulmonary infection caused by *Gymnascella hyalinospora* in a patient with acute myelogenous leukemia. **Journal of Clinical Microbiology**. v. 38, n. 1, p. 375-381. Jan, 2000. DOI: 10.1128/JCM.38.1.375-381.2000. Disponível em:<https://doi.org/10.1128/jcm.38.1.375-381.2000>. Acess in 29 Ago, 2024.

JÄRV, H. *et al.* Isolation of Neosartorya pseudofischeri from blood: first hint of pulmonary aspergillosis. **Journal of clinical microbiology**. v. 42, n. 2, p. 925-928, Fev, 2004. Disponível em:<https://doi.org/10.1128/jcm.42.2.925-928.2004>. Acesso em:10 Set. 2024.

KANEKO, T; ISHIGATSUBO, Y. Increasing incidence of invasive pulmonar aspergillosis and its early diagnosis. **Internal Medicine**. V. 40, n. 11, p. 1073-1074. Nov, 2001. Disponível em:<https://doi.org/10.2169/internalmedicine.40.1073>. Acesso em: 23. Set. 2024.

KATHURIA, S. *et al.* Molecular epidemiology and in-vitro antifungal susceptibility of Aspergillus terreus species complex isolates in Delhi, India: evidence of genetic diversity by amplified fragment length polymorphism and microsatellite typing. **PLoS One**. V. 10, n. 3, p. 0118997. Mar, 2015. Disponível em:<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0118997>. Acesso em: 14 Set, 2024.

KIM, J.S. *et al.* A case of endobronchial aspergilloma. **Yonsei Medical Journal**. V. 41, n. 3, p. 422-425. Jun, 2000. Available from: <https://doi.org/10.3349/ymj.2000.41.3.422>. Acesso em: 19 Out. 2024.

KIM, K. *et al.* Importance of open lung biopsy in the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in patients with hematologic malignancies. **American Journal of Hematology**. v.71, n. 2, p.75-79. Out, 2002. Disponível em:<https://doi.org/10.1002/ajh.10168>. Acesso em: 23 Set, 2024.

KLONT, R.R; MEIS, J.F, VERWEIJ, P.E. Critical assessment of issues in the diagnosis of invasive aspergillosis. **Clinical Microbiology and Infection**. V, 7, n. 2, p. 32-37, 2001. Disponível em:[https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X\(15\)30097-5/fulltext](https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(15)30097-5/fulltext). Acesso em: 19. Out. 2024.

LAMOTH, F. *et al.* Navigating the Uncertainties of COVID-19-Associated Aspergillosis: A Comparison With Influenza-Associated Aspergillosis. **Journal of Infectious Diseases**. v. 224, n. 10, p.1631-1640. Nov, 2021. Disponível em:<https://doi.org/10.1093/infdis/jiab163>. Acesso em: 23 Set, 2024.

LASS-FLÖRL, C. *et al.* Respiratory specimens and the diagnostic accuracy of *Aspergillus* lateral flow assays (LFA-IMMY™): real-life data from a multicentre study. **Clinical Microbiology and Infection**. v. 25, n. 12, p. 1563. e1-1563. e3, 2019. Disponível em:<https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.08.009>. Acesso em: 09. Out, 2024.

LESTNER, J.M. *et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of amphotericin B deoxycholate, liposomal amphotericin B, and amphotericin B lipid complex in an in vitro model of invasive pulmonary aspergillosis. **Antimicrobial agents and chemotherapy**. v.54, n. 8, p. 3432-3441. Ago, 2010. Disponível em:<https://doi.org/10.1128/aac.01586-09>. Acesso em: 08 Out, 2024.

LI, H.; BARKER, BM; GRAHL, N.; PUTTIKAMONKUL, S.; CRAVEN, KD; CRAMER, RA Jr. The small GTPase RacA mediates intracellular reactive oxygen species production, polarized growth, and virulence in the human fungal pathogen *Aspergillus fumigatus*. **Eukaryotic Cell.** v. 10, n. 2, p. 174-186, fev. 2011. DOI: 10.1128/EC.00288-10. Disponível em:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21183690/>. Acesso em: 10 out. 2024.

LI, Y. *et al.* Establishment and application of real-time quantitative PCR for diagnosing invasive aspergillosis via the blood in hematological patients: targeting a specific sequence of *Aspergillus* 28S-ITS2. **BMC Infectious Diseases.** v. 13, p. 255. Jul, 2013. Disponível em:<https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-255>. Acesso em: 13 Out. 2024.

LIN, K.P. *et al.* Resolution of secondary pulmonary alveolar proteinosis following treatment of rhinocerebral aspergillosis. **International Journal of Infectious Diseases.** v. 14, p. e246-e249, 2010. Set, 2010. Disponível em:<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2009.10.004>. Acesso em: 23 Set, 2024.

MACIEL, L.M. Estudos moleculares de isolados clínicos do gênero *Aspergillus* de diferentes sítios anatômicos. Dissertação (Mestrado em Biociências e Biotecnologia) - **Faculdade de Ciências Farmacêuticas**, Ribeirão Preto. São Paulo. 93 p. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.11606/D.60.2022.tde-25082023-100020>. Acesso em 28 Out, 2024.

MAERTENS, J. *et al.* Multicenter, noncomparative study of caspofungin in combination with other antifungals as salvage therapy in adults with invasive aspergillosis. **Cancer.** v. 107, n. 12, p. 2888-2897, 2006. Disponível em:<https://doi.org/10.1002/cncr.22348>. Acesso em: 13 Set. 2024.

MARCHIORI, E; HOCHHEGGER, B; ZANETTI, G. The halo sign. **Jornal Brasileiro de Pneumologia.** v. 43, n. 1, p. 4-4, 2017. Disponível em:<http://dx.doi.org/10.1590/s1806-37562016000000324>. Acesso em: 31 Out, 2024.

MARR, K.A. *et al.* Urine antigen detection as an aid to diagnose invasive aspergillosis. **Clinical Infectious Diseases.** v. 67, n. 11, p. 1705-1711, Nov, 2018. Disponível em:<https://doi.org/10.1093/cid/ciy326>. Acesso em: 29 Set. 2024.

MARTINEZ, R. Atualização no uso de agentes antifúngicos. **Jornal Brasileiro de Pneumologia.** v. 32, n. 5, p. 449-460, 2006. Disponível em:<https://doi.org/10.1590/S1806-37132006000500013>. Acesso em: 14 Out, 2024.

MATTHAIOU, E.I. *et al.* Iron: an essential nutrient for *Aspergillus fumigatus* and a fulcrum for pathogenesis. **Current opinion in infectious diseases.** v. 31, n. 6, p. 506-511, 2018. V. 31, n.6, p.506-511. Dec, 2018. Disponível em:<https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000487>. Acesso em: 10 Set, 2024.

MELETIADIS, J. *et al.* Triazole-polyene antagonism in experimental invasive pulmonary aspergillosis: in vitro and in vivo correlation. **Journal of Infectious Diseases.** v. 194, n. 7, p. 1008-1018. Out, 2006. Disponível em:<https://doi.org/10.1086/506617>. Acesso em: 20. Out. 2024.

MILLON, L. *et al.* Ribosomal and mitochondrial DNA target for real-time PCR diagnosis of invasive aspergillosis. **Journal of Clinical Microbiology**. v. 49, n. 3, p. 1058-1063, Mar, 2011. Disponível em:<https://doi.org/10.1128/jcm.01904-10>. Acesso em: 23 Out; 2024.

NICOD, L.P; PACHE, J.C; HOWARTH, N. Fungal infections in transplant recipients. **European Respiratory Journal**. V. 17, n.1, p. 133-140. Jan, 2001. Disponível em:<https://doi.org/10.1183/09031936.01.17101330>. Acesso em: 15 Set, 2024.

OLIVEIRA, CAFD., GERMANO, PML. AFLOTOXINA: CONCEITOS SOBRE MECANISMOS DE TOXICIDADE E SEU ENVOLVIMENTO DA ETIOLOGIA DO CÂNCER CELULAR HEPÁTICO. **Revista de Saúde Pública**. Universidade de São Paulo, Faculdade de Saúde Pública. V.31, n.4, p.417-424. Ago, 1997.

PEIXINHO, P; SABINO, T; DUARTE, C; CRUZ, T; BRAGANÇA, N. Aspergilose pulmonar invasiva [Invasive pulmonary aspergillosis]. **Acta Médica Portuguesa**. v. 16, n. 2, p.97-99. Mar- Abr. 2003. Portuguese. Disponível em: <https://doi.org/10.20344/amp.1158>. Acesso em: 20 Set. 2024.

PENG, Y. *et al.* A Tet-Off gene expression system for validation of antifungal drug targets in a murine invasive pulmonar aspergillosis model. **Scientific Reports: Nature**. v. 8, n. 1, p.443. Jan, 2018. Disponível em:<https://doi.org/10.1038/s41598-017-18868-9>. Acesso em: 26 Out, 2024.

PERKHOFER, S. *et al.* Interaction of platelets and anidulafungin against *Aspergillus fumigatus*. **Antimicrobial Agents Chemotherapy**. v. 57, n. 1, p.626-628. Jan, 2013. Disponível em:<https://doi.org/10.1128/aac.01534-12>. Acess in 20 Out, 2024.

PICON, P.D. UNIS, G. SEVERO, L.C. coexistência de infecção fúngica intracavitária (bola fúngica) e tuberculose ativa. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**. V. 31, n.2. P. 139-143. 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1806-37132005000200009>. Acesso em 19 Ago. 2024.

POTTER, M. European experience with oral solution and intravenous itraconazole. **Oncology** (Williston Park). V. 15, n. 11 Suppl 9, p. 27-32. Nov, 2001. PMID: 11757848. Disponível em:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11757848/>. Acesso em: 20. Set. 2024.

RAFAEL, A.C.B. Novas abordagens terapêuticas para infecções fúngicas invasivas. Monografia (Graduação de Farmácia) - **Universidade de Coimbra**, Coimbra, Portugal. P.85. 2022. Disponível em: <https://hdl.handle.net/10316/105782>. Acesso em: 23 Set, 2024.

RAJA, N.S, SINGH, N.N. Disseminated invasive aspergillosis in an apparently immunocompetent host. **Journal of Microbiology, Immunology and Infection**. V. 39, n. 1, p73-7. 2006. PMID: 16440127. Disponível em:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16440127/>. Acesso em: 22 Ago, 2024.

ROBINETT, K.S; WEILER, B; VERCELES, A.C. Invasive aspergillosis masquerading as catastrophic antiphospholipid syndrome. **American Journal of Critical Care**. v. 22, n. 5, p.448-451. Set, 2013. Disponível em:<https://doi.org/10.4037/ajcc2013659>. Acesso em: 15 Set. 2024.

- ROTHER, E.T. **Revisão sistemática X revisão narrativa.** Acta Paulista de Enfermagem. 2007. V. 20, n. 2. pp. v-vi. <https://doi.org/10.1590/S0103-21002007000200001>
- SAINZ, J. *et al.* TNFR1 mRNA expression level and TNFR1 gene polymorphisms are predictive markers for susceptibility to develop invasive pulmonary aspergillosis. **International journal of immunopathology and pharmacology.** v. 23, n. 2, p. 423-436, Abr-Jun, 2010. Disponível em:<https://doi.org/10.1177/039463201002300205>. Acesso em: 03 set, 2024.
- SALAZAR, F. *et al.* Pathogenesis of Respiratory Viral and Fungal Coinfections. **Clinical Microbiology Reviews.** v. 35, n.1, p. e0009421. Jan, 2022. Disponível em:<https://doi.org/10.1128/CMR.00094-21>. Acesso em: 22 Set. 2024.
- SALES, M.P.U. Capítulo 5- Aspergilose: do diagnóstico ao tratamento, In: \_\_\_\_\_. (org.). Curso de Atualizações: Micoses. **Jornal Brasileiro de Pneumologia.** V. 35. N.12. P.1238-1244. 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1806-37132009001200012>. Acesso de 10. set. 2024.
- SANDHERR, M; MASCHMEYER, G. Pharmacology and metabolism of voriconazole and Posaconazole in the treatment of invasive aspergillosis: review of the literature. **European Journal of Medical Research.** v. 16, n. 4, p.139-144. Abr, 2011. Disponível em:<https://doi.org/10.1186/2047-783X-16-4-139>. Acesso em: 21 Out, 2024.
- SANTANA *et al.* Confirmed Invasive Pulmonary Aspergillosis and COVID-19: the value of postmortem findings to support antemortem management. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.** v. 53, e20200401, 2020. Disponível em:<https://doi.org/10.1590/0037-8682-0401-2020>. Acesso em: 16 Set, 2024.
- SEKONYELA, R. *et al.* RsmA regulates Aspergillus fumigatus gliotoxin cluster metabolites including cyclo(L-Phe-L-Ser), a potential new diagnostic marker for Invasive aspergillosis. **PLoS One.** v. 8, n. 5, p. e62591. Mai, 2013. Disponível em:<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0062591>. Acesso em: 13. Set, 2024.
- SHIN, D.W. *et al.* False-positive results of galactomannan assays in patients administered glucose-containing solutions. **Scientific Reports: Nature.** v. 14, n. 1, p.2552. Jan, 2024. Disponível em:<https://doi.org/10.1038/s41598-024-53116-x>. Acesso em: 19 Set, 2024.
- SILVA, C.P.D.S. IDENTIFICAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO MICROBIANA EM CADÁVERES SOB AS CONDIÇÕES DE LABORATÓRIO. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Ciência Biológicas) - **Universidade Federal de Campina Grande**, UFCG, Campus de Cajazeiras, Paraíba. 2017. 43p. Disponível em: <http://dspace.sti.ufcg.edu.br:8080/jspui/handle/riufcg/8711>. Acesso em: 21 Out, 2024.
- SILVA, E. F. B *et al.* Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis. **Jornal Brasileiro de Pneumologia.** v. 35, p. 95-98, Jan, 2009. English, Portuguese. Disponível em:<https://doi.org/10.1590/S1806-37132009000100014>. Acesso em: 03 Out, 2024.

SMITH, N.L; DENNING, D.W. Clinical implications of interferon-Y genetic and epigenetic variants. *Immunology*. v. 143, n.4, p. 499-511. Dez, 2014. Disponível em:<https://doi.org/10.1111/imm.12362>. Acesso em: 11 Out, 2024.

SPIESS, B. *et al.* Development of a LightCycler PCR assay for detection and quantification of *Aspergillus fumigatus* DNA in clinical samples from neutropenic patients. **Journal of clinical microbiology**. v. 41, n. 5, p. 1811-1818, Mai, 2003. Disponível em:<https://doi.org/10.1128/jcm.41.5.1811-1818.2003>. Acesso em: 23. Set. 2024.

SPINELLI, L.F; WYZYKOWSKI, L; TONETTO, R. G; TONETTO, V. HEMOPTISE. Hemoptysis. **Acta médica** (Porto Alegre). V. 33, n. 1, t.6. Dez, 2012. Disponível em:<https://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/03/881603/hemoptise.pdf>. Acesso em: 13 Out, 2024.

SPRINGER, J. *et al.* A novel extraction method combining plasma with a whole-blood fraction shows excellent sensitivity and reproducibility for patients at high risk for invasive aspergillosis. **Journal of clinical microbiology**. v. 50, n. 8, p. 2585-2591, 2012. Ago, 2012. Disponível em:<https://doi.org/10.1128/jcm.00523-12>. Acesso em: 01. Set. 2024.

SUN, F. *et al.* Behcet's disease with invasive pulmonar aspergillosis and *Aspergillus auriculatus* infection: A case report. **Medicine** (Baltimore). V. 99, n. 6, e18938. Fev, 2020. Disponível em:<https://doi.org/10.1097/md.00000000000018938>. Acesso em: 25 Out, 2024.

TROF, R. J. *et al.* Management of invasive pulmonary aspergillosis in non-neutropenic critically ill patients. **Intensive care medicine**. v. 33, p. 1694-1703, Out, 2007. Disponível em:<https://doi.org/10.1007/s00134-007-0791-z>. Acesso em: 14 Out, 2024.

VERMEULEN, E. *et al.* Azole-resistant *Aspergillus fumigatus* due to R46/Y121F/T289A mutation emerging in Belgium, July 2012. **Euro Surveillance**. v. 17, n. 48, p. 20326, 2012.ce. v. 17, n.48, p. 20326. Nov, 2012. Disponível em:<https://doi.org/10.2807/ese.17.48.20326-en>. Acesso em: 21 Set, 2024.

WEIG, M. *et al.* Use of recombinant mitogillin for improved serodiagnosis of *Aspergillus fumigatus*-associated diseases. **Journal of Clinical Microbiology**. V. 39, n 5, p. 1721-1730. Mai, 2001. DOI:[10.1128/JCM.39.5.1721-1730.2001](https://doi.org/10.1128/JCM.39.5.1721-1730.2001). Disponível em:<https://doi.org/10.1128/jcm.39.5.1721-1730.2001>. Acesso em: 02. Out. 2024.

WHITE, P. L. *et al.* Evaluation of real-time PCR, galactomannan enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), and a novel lateral-flow device for diagnosis of invasive aspergillosis. **Journal of clinical microbiology**. v. 51, n. 5, p. 1510-1516, 2013. Journal of Clinical Microbiology. v. 51, n. 5, p.1510-1516. Mai, 2013. Disponível em:<https://doi.org/10.1128/jcm.03189-12>. Acesso em: 01. Oct, 2024.

XIE, L. *et al.* Cardiac aspergillosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome: a case report and review of the literature. **Archives of Pathology and Laboratory Medicine**. v.129, n.4, p.511-515. Abr, 2005. Disponível em:<https://doi.org/10.5858/2005-129-511-CAIPWA>. Acesso em: 23 Set, 2024.

YAO, Y. *et al.* Evaluation of a commercial quantitative *Aspergillus fumigatus*-specific IgM assay for the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis. **Medicine**. v. 96, n. 51, p. e9436,

Dec, 2017. DOI: 10.1097/MD.00000000000009436. Disponível em:[https://journals.lww.com/md-journal/FullText/2017/12220/Evaluation\\_of\\_a\\_commercial\\_quantitative.162.aspx](https://journals.lww.com/md-journal/FullText/2017/12220/Evaluation_of_a_commercial_quantitative.162.aspx). Acesso em: 13 Out, 2024.

ZAAS, A.K. *et al.* Plasminogen alleles influence susceptibility to invasive aspergillosis. **PLoS Genetics**. v. 4, n. 6, p.e1000101. Jun, 2008. Available from:<https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1000101>. Acesso em: 30 Out, 2024.