

ASPERGILOSE: UMA ANÁLISE DOS RISCOS DE SUA NÃO NOTIFICAÇÃO EM AMBIENTES HOSPITALARES

ASPERGILLOSIS: AN ANALYSIS OF THE RISKS OF NON-NOTIFICATION IN HOSPITAL SETTINGS

Cíntia da Silva Batista

Centro Universitário São José de Itaperuna.

Lara de Souza Costa

Centro Universitário São José de Itaperuna.

Dhyemila de Paula Mantovani

Centro Universitário São José de Itaperuna.

Resumo: *Aspergillus* spp. é o responsável por causar aspergilose, uma infecção fúngica que é transmitida pelo ar ambiente ou por ar condicionado, através da inalação de conídios do fungo. Ela acomete, principalmente, pacientes imunossuprimidos por ser um fungo oportunista. Existe uma dificuldade em realizar o diagnóstico, já que seus sintomas e sinais clínicos assemelham-se aos de outras infecções pulmonares e por falta de atenção em materiais para a identificação da espécie do fungo. Diante desse contexto, o trabalho em questão teve como objetivo avaliar a realidade dos hospitais brasileiros em relação ao diagnóstico de Aspergilose sob uma perspectiva de saúde pública. O estudo foi realizado por meio de uma pesquisa bibliográfica em plataformas digitais, tendo como critério de inclusão às bibliografias que tratavam da Aspergilose e exclusão, de todas aquelas que não atendiam à temática do trabalho. Constatou-se que há uma real negligência em relação às doenças fúngicas no Brasil, principalmente em hospitais, não só em relação ao seu diagnóstico, mas também da falta de dados epidemiológicos (não notificação da doença) e de novas formas de tratamento, já que há pouco investimento e incentivo no que tange as infecções fúngicas.

Palavras-chave: Aspergilose. *Aspergillus*. Diagnóstico. Negligência.

Abstract: *Aspergillus* spp. It is responsible for causing aspergillosis, a fungal infection that is transmitted by ambient air or air conditioning through inhalation of fungal conidia. It mainly affects immunosuppressed patients because It is an opportunistic fungus. There is a difficulty in making the diagnosis, as Its symptoms and clinical signs resemble those of other lung infections and lack of attention to materials to identify the fungal species. Given this context, the present study aimed to evaluate the reality of Brazilian hospitals in relation to the diagnosis of Aspergillosis from a public health perspective. The study was carried out through a bibliographic research on digital platforms, having as inclusion criteria the bibliographies that dealt with Aspergillosis and exclusion, of all those that did not attend the work theme. It was found that there is a real

neglect regarding fungal diseases in Brazil, especially in hospitals, not only regarding their diagnosis, but also the lack of epidemiological data (non-notification of the disease) and new forms of treatment, since There is little investment and encouragement regarding fungal infections.

Keywords: Aspergillosis. *Aspergillus* Diagnosis. Negligence.

Introdução

A aspergilose é uma infecção humana causada por fungos ambientais. Essa manifesta-se através de reações de hipersensibilidade, infecções pulmonares agudas e crônicas, podendo acarretar inclusive à morte (JENKS; HOENIGL, 2018).

É transmitida por fungos do gênero *Aspegillus* spp., classificado como um *Ascomycota*, de ordem *Eurotiales*, da família *Trichocomaceae*. Trata-se de um fungo de morfologia filamentosa e que tem a respiração aeróbica como sua principal via metabólica. São tipos de fungos saprófitos, com maior parte encontrada no ar. Desta maneira, apresenta eficiente disseminação assexuada, assim, no ar atmosférico são encontrados usualmente de 1 a 100 conídios do *Aspegillus* spp. por metro cúbico de ar (MIGOTT et al., 2017).

Geralmente as infecções causadas pelo *Aspergillus* spp. acontecem principalmente em pacientes imunodeprimidos – portadores de HIV, pacientes oncológicos, transplantados entre outros –, pois o fungo adquire uma maior carga fúngica nestes tipos de pacientes, sendo assim ele oportunista (GUS, et al., 2005).

Com o corriqueiro uso de ar condicionados em ambientes residenciais e hospitalares, observou-se um aumento na ocorrência de aspergilose e suas complicações, estando relacionados aos filtros, limpeza adequada dos mesmos e a recirculação do ar favorecendo a colonização dos fungos no ambiente. O que reflete a indispensável atenção com a qualidade do ar em ambientes hospitalares, principalmente em Unidades de Terapia Intensiva (UTI's) (MOBIN; SALMITO, 2006).

O diagnóstico da aspergilose é complexo e de prática difícil, pois a infecção conta com ser inespecífica em sinais e sintomas, pelo evento na maioria das vezes tardia dos infiltrados pulmonares ou pelo obstáculo de diferenciar se o agente fúngico é patogênico ou colonizador no momento do

exame (O’GORMAN, 2011). Baseia-se no conjunto de achados clínicos, radiológicos (imagem) e histopatológicos, já que não há um “padrão ouro” para esse diagnóstico. Podem ser eles: cultura de sangue e escarro, biópsias; imunodeteção do galactomanano (GM) da parede celular no soro, líquido broncoalveolar (LBA) e urina; detecção do 1,3- β -D- glucano (BDG) por ativação L fator no soro; detecção de *Aspergillus* específicos sideróforos em urina; detecção de *Aspergillus* sp. específicos por meio de um fluxo lateral do dispositivo de teste (LFD); e detecção de *Aspergillus* sp. ADN específico por PCR em sangue (JENKS; HOENIGL, 2018).

As Infecções por *Aspergillus* spp. representam o segundo tipo de infecção fúngica mais comum em pacientes imunocomprometidos, e a ocorrência de aspergilose é maior em pacientes transplantados de medula óssea (submetidos ao uso contínuo de imunossupressores – corticóides) e em pacientes portadores de neoplasias hematológicas submetidos à quimioterapia e neutropenia prolongada (OREN, et al., 2002).

Aspergilose e seu Agente etiológico

A aspergilose é ocasionada pelo fungo do gênero *Aspergillus* spp., da família *Moliniaceae*, ordem *Moniales* (FILHO, 2006). Os *Aspergillus* spp. se espalham no ar e seus esporos são encontrados no vento. A propagação fúngica é considerada bem flexível, já que é capaz de tolerar diversas temperaturas, facilitando a probabilidade de propagação em ambientes onde não há condições de habitar (GARCIA; BLANCO, 2000).

A aspergilose é considerada uma doença secundária beneficiada pela fragilidade, a imunodepressão (redução considerável da resposta imunológica) ou por manuseio impróprio. É principalmente uma patologia respiratória, mas pode se manifestar de forma ocular, nervosa, e com menos regularidade de forma cutânea (FILHO, 2000). A forma pulmonar da aspergilose é a mais constante. As formas extrapulmonares (que podem comprometer qualquer outro órgão) normalmente são mais graves, como em casos que se tem acometimento cerebral, cutânea, ocular, cardiovascular e óssea (OLIVEIRA et al., 2002).

Das micoses pulmonares, a aspergilose é a mais comum (MARTINS-DINIZ et al., 2005), pois os conídios do *Aspergillus* spp. são apropriados para

se espalhar pelo ar, o tamanho pequeno e a não afinidade pela água faz com que permaneça no ar por um tempo longo, sendo mais susceptível à inalação pelo humano. A organização dos esporos, contendo parede espessa, encontradas em *A. fumigatus*, possibilita uma maior resistência ao ar, aumentando o espalhamento; sem falar da pigmentação que favorece o aumento de vida quando em condições desfavoráveis, esses fatores ligados a outras características tornam as espécies de *Aspergillus* spp. como de distribuição global (O'GORMAN, 2011).

A aspergilose é uma infecção fúngica oportunista das mais comuns em todo o mundo, provocada por algumas das espécies do género *Aspergillus* spp. A maioria das infecções em humanos é causada por *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus nidulans*, *Aspergillus terreus* e como principal responsável tem o *Aspergillus fumigatus*. Estes fungos estão distribuídos na natureza, encontram-se no solo, no material orgânico em decomposição e podem originar vários quadros clínicos (Jiang et al., 2013; Martins et al., 2005). Sendo encontrados principalmente em locais úmidos, em domicílios, locais de trabalho, hospitais, alimentos, solos, em piscinas, etc (AMORIM et al., 2004).

O *Aspergillus fumigatus* é o agente responsável por inúmeras infecções, tanto em animais como em humanos, que pode acometer olhos, pulmões, ossos, aparelho cardiovascular e o sistema nervoso central (DAGENAIS; KELLER, 2009; MARTINS, et al., 2005). *A. fumigatus* é um significativo patógeno que gera infecção invasiva grave e pneumonia em hospedeiros imunocomprometidos, levando a uma taxa elevada de mortalidade (PAUL et al., 2012). Os conídios de *A. fumigatus* não são grandes, com 2-3,5µm de diâmetro, o que o favorece na travessia de toda a via respiratória até chegar aos alvéolos pulmonares, já os conídios maiores de outras espécies de *Aspergillus* sp., por exemplo, *A. flavus* e *A. niger*, tendem a localizar-se em vias aéreas superiores e seios paranasais (DAGENAIS; KELLER, 2009; BEN et al., 2010).

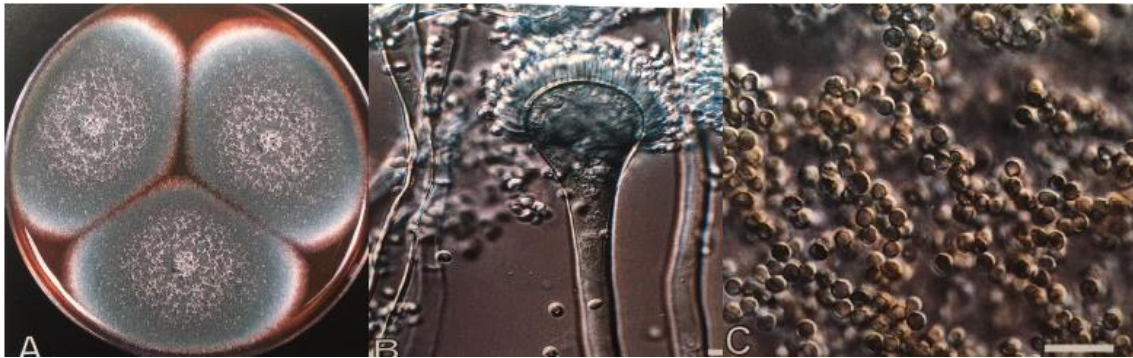


Figura 1 A) *Aspergillus fumigatus* em placa de ágar de Malte 30°C durante 7 dias. B) conidióforos. C) conídios. (Fonte: Latge,1999).

O desenvolvimento de esporo de *Aspergillus* spp. a 37°C associa-se com sua capacidade de causar a patologia e a *A. fumigatus* é a espécie mais tolerante a qualquer temperatura, podendo crescer bem a 37°C e aguenta temperaturas maiores que 50°C. Acha-se que o crescimento em temperatura alta é capaz de fazer com que ocorra a expressão de genes de virulência que garante a microrganismos algumas vantagens extras, apesar de não haver provas que comprovem essa teoria (ARAUJO; RODRIGUES, 2004; DAGENAIS; KELLER, 2009).

As espécies de *Aspergillus* spp. atuando como agente etiológico oportunista abriu porta para várias pesquisas a fim de descobrir os fatores que levam a esse microrganismo gerar a patologia. Com isso, a capacidade de infecção de *A. fumigatus* é multifatorial. Informações relatam que este fungo apresenta mecanismo que garante sua permanência em ambiente por possuir benefícios competitivos com os microrganismos que dividem o mesmo ecossistema. Entre tais mecanismos se encontram a termotolerância, enzimas extracelulares, secreção de metabólitos tóxicos e pigmentos (LATGÉ et al., 2003; YOUNGCHIM et al., 2004).

Transmissão e os Aspectos clínicos

A transmissão da aspergilose humana se dá por meio da inalação dos conídios de *Aspergillus* sp. pelo hospedeiro. Depois de inalado, o pequeno tamanho (2-10µm de diâmetro) dos conídios concede acesso descomplicado pelos mecanismos de defesa da cavidade nasal e do trato respiratório superior para alcançar os alvéolos pulmonares, desenvolvem-se, acabando em uma invasão dos vasos pelo fungo (BARNES; MARR, 2006). A principal via de

infiltração dos esporos fúngicos é pela via aérea, tendo o aparelho broncopulmonar mais apto a apresentar a aspergilose (GREENE, 2005).

A principal forma de propagação de aspergilose é pelo uso de ar condicionado, pois estes microrganismos podem se alojar nos filtros desses aparelhos, que sem uma limpeza adequada, propiciam a proliferação do *Aspergillus* no objeto e no ambiente. Assim, uma pessoa com resposta imunológica deficiente, poderá ser contaminada com aspergilose através da inalação do ar circulante contaminado com conídios do *Aspergillus* (MOBIN; SALMITO, 2006).

Na Figura a seguir, observa-se de forma clara o modelo de transmissão da aspergilose em humanos:

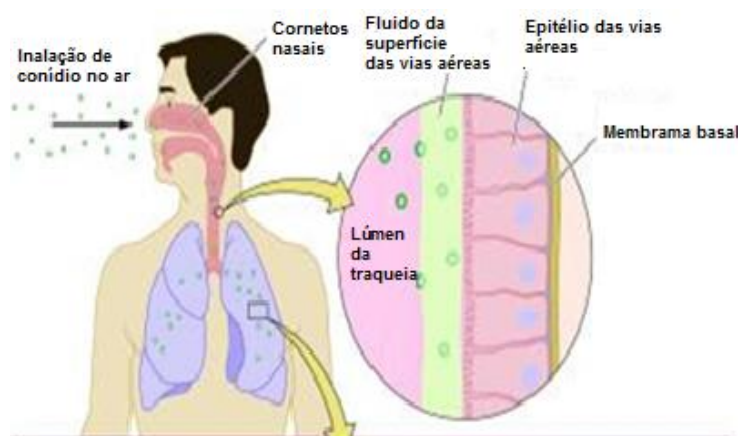


Figura 2 Modelo de transmissão aspergilose (Fonte: PARK; MEHRAD, 2009).

Quando os conídios alcançam a mucosa respiratória, eles germinam gerando hifas, que aumentam atingindo a mucosa respiratória. Os conídios presentes nos alvéolos pulmonares são precipitadamente fagocitados pelos pneumócitos tipo II (célula presente nos alvéolos pulmonares) e conduzido aos lisossomos, onde a maioria são aniquilados (FILLER; SHEPPARD, 2006).

Porém, uma parte reduzida - cerca de 3% - é capaz de permanecer conservado no interior dos pneumócitos e atuar como um estoque latente da infecção (WASYLNKA; MOORE, 2003). Dessa maneira, a repartição intracelular exerce a função de abrigo para o fungo, defendendo-o da resposta imunológica. Os conídios de *A. fumigatus* inibem a apoptose dos pneumócitos tipo II, conseguindo assim manter sua sobrevivência e obter um controle sobre essas células. Quando os conídios do abrigo germinam, geram pequenos e

significantes prejuízos aos pneumócitos, tendo maior probabilidade de acometer os vasos sanguíneos (BERKOVA, et al., 2006).

Os sintomas da aspergilose podem ser sintomáticos ou assintomáticos, isso dependerá de como a resposta imunológica reagirá ao fungo patógeno. Ela pode se manifestar como um processo alérgico ou como infecção, o que varia de acordo com a gravidade. A maior parte dos casos são assintomáticos (AMORIM, et al., 2004).

Na maioria das vezes podem acontecer como clássicos sintomas: a tosse - na maioria dos casos, hemoptise (expectoração de sangue proveniente dos pulmões, traqueia e brônquios), dispneia, dor torácica, emagrecimento, fadiga e febre em casos de infecção. Se a aspergilose progredir pode gerar hemorragia, sendo o mais grave dos sintomas e que conseqüentemente pode levar o paciente a óbito (AMORIM, et al., 2004).

O alto número de mortalidade da aspergilose invasiva está diretamente ligado também ao obstáculo de se conseguir um diagnóstico prévio dessa infecção. São raras às vezes em que se obtém o diagnóstico no início da doença, já que o paciente possui baixa carga fúngica neste primeiro estágio, desta forma, é ideal fazer o diagnóstico na fase inicial pois o tratamento é mais eficaz com o baixo nível de fungos. É constatado com estudos que a chance de cura e sobrevivência do paciente é maior em casos de diagnóstico na fase inicial, seguido de tratamento rápido (FERREIRA, et al., 2015).

Diagnóstico

O diagnóstico da aspergilose é complexo e de prática difícil, pois a infecção conta com ser inespecífico em sinais e sintomas, pelo evento na maioria das vezes

tardia dos infiltrados pulmonares ou pelo obstáculo de diferenciar se o agente fúngico é patogênico ou colonizador no momento do exame. Na fase inicial o diagnóstico é caracterizado pela associação com a asma e a alta dosagem de IgE específica (AMORIM, et al., 2004). No geral, o diagnóstico baseia-se no conjunto de achados clínicos, radiológicos (imagem) e histopatológicos, já que não há um “padrão ouro” no diagnóstico da aspergilose (JENKS; HOENIGL, 2018).

Para uma confirmação do diagnóstico da aspergilose é preciso dado histopatológico e cultura positiva; e para declarar diagnóstico é preciso informações em três critérios: os fatores de risco do hospedeiro, os sintomas clínicos e radiológicos, e distinção microbiológica (SALES, 2009).

3.1.6.1 Microscopia

Exame direto feito a partir da visualização da amostra fúngica. Em geral, a microscopia é apontada como uma das formas mais rápidas em resultado de infecção fúngica, porém nesse caso podem-se ocorrer resultados falso-positivos ou falso-negativos. A microscopia possui uma sensibilidade menor que a cultura, desta forma, caso o exame direto resulte em negativo, não se exclui uma possível infecção fúngica (CARVALHO, 2013). A Figura a seguir, ilustra os aspectos microscópicos das espécies mais comuns de *Aspergillus* spp.

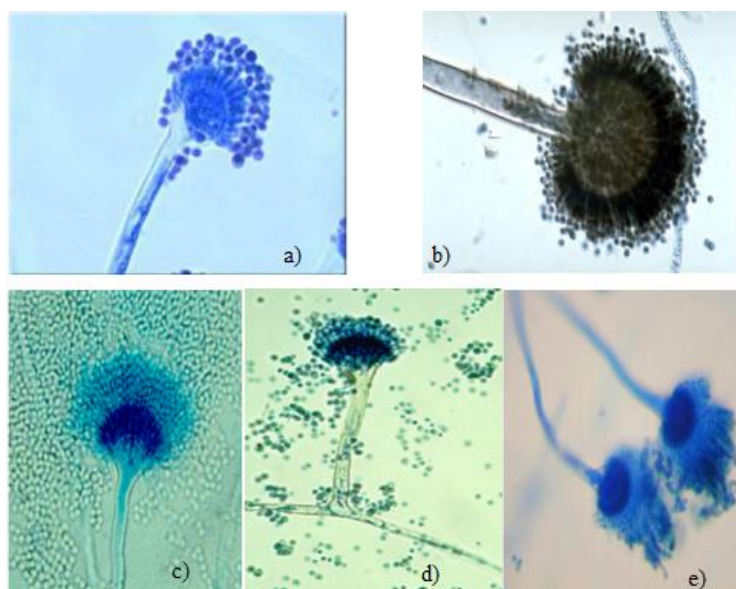


Figura 3 Aspectos microscópicos: a) *Aspergillus flavus* b) *Aspergillus niger* c) *Aspergillus terreus* d) *Aspergillus nidulans* e) *Aspergillus fumigatus* (Fonte: UNIFESP, 2014; CARVALHO, 2013; ATLAS MICOLOGIA, 2011).

Aspergillus spp. contém um talo filamentoso composto por hifas septadas, com ramificações divididas formando ângulos de 45°. Apresenta uma coloração incolor ou semelhante ao conidióforos (MINAMI, 2003; MURRAY et al., 2006).

Quanto ao aspecto macroscópico, as colônias exibem uma superfície branca, no começo da maturação. Sua cor pode mudar para verde, amarelo,

castanho ou preto, de acordo com a sua espécie. Apresenta uma textura algodoada, que quando ocorre produção de esporos, encontra-se em forma de pó, fator que faz com que a parede se apresente em forma rugosa, o que é de significância na hora da identificação de espécie (MURRAY et al., 2006).

A morfologia apresenta uma importante função na identificação de espécies de *Aspergillus spp.*, sendo realizada a partir da observação da tipografia da colônia (macro morfologia) e da morfologia dos conidióforos e conídios (VALENTE, 2014).

Na figura a seguir encontra-se a ilustração da morfologia, sendo: a cabeça aspergilar situada a cima dos conidióforos que amplificam em sua ponta originando a vesícula. As células geradoras de esporos (fiálides) são sustentadas pela vesícula ou por uma camada de células improdutivas, nomeada como métula. As fiálides conseguem tampar toda a vesícula ou apenas o seu topo, sendo sua localização importante para a identificação morfológica das variadas espécies de *Aspergillus spp.* A partir da extremidade das fiálides, aparecem os conídios, e seu tamanho depende, de acordo com a sua espécie. Na base dos conidióforos, mantido por uma célula basal, estão as hifas (VALENTE, 2014).

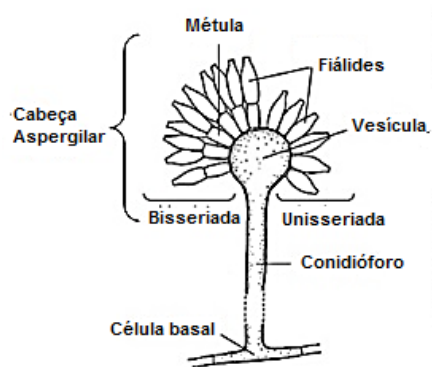


Figura 4 Representação esquemática da morfologia de um *Aspergillus spp.* (Fonte: VALENTE, 2014).

3.1.6.2 Cultura

Infreqüentemente são feitas culturas do fungo no sangue e no escarro (AMORIM, et al., 2004), não sendo estes dois tipos de cultura julgados como uma forma de diagnóstico indicada, pois apresentam sensibilidade muito baixa - em torno de 25%. Resultado de cultura positiva pode não apontar

necessariamente a forma invasiva da infecção, pois acontecem falso-positivos como resultado em casos de contaminação ou colonização. Não é muito utilizada e não pode ser usada como padrão, já que demonstra um crescimento demorado e só apresenta um resultado positivo em quadros em que a patologia se encontra agravada (GAVRONSKI, 2016).

O método de diagnóstico por cultura é de relevância pois tem a capacidade de diferenciar infecções por fungos. Em amostra de escarro não-estéril, o valor preditivo cresce de acordo com o aumento da imunossupressão. A hemocultura é de uso e função reduzida pois há a possibilidade de resultado negativo mesmo que haja uma infecção dissipada (SALES, 2009).

3.1.6.2.1 *Aspergillus fumigatus*

O crescimento de *Aspergillus fumigatus* é feito em meio de Sabouraud Dextrose Agar, incubada por 5 dias a 25°C. *A. fumigatus* pode crescer em temperaturas variadas entre 15°C a 53°C, sendo assim termotolerante (CARVALHO, 2013).



Figura 5 Aspeto macroscópico das colônias de *Aspergillus fumigatus* em meio Sabouraud Dextrose Agar. (Fonte: CARVALHO, 2013).

3.1.6.2.2 *Aspergillus flavus*

O crescimento de *Aspergillus flavus* também é realizado em meio de Sabouraud Dextrose Agar, incubada por 7 dias. A colônia apresenta característica de textura cotonosa a lanosa e uma coloração amarelo-esverdeada (CARVALHO, 2013).



Figura 6 Colônia de *Aspergillus flavus* em meio Sabouraud Dextrose Agar. (Fonte: CARVALHO, 2013).

3.1.6.2.3 *Aspergillus niger*

O crescimento das colônias de *Aspergillus niger* podem se desenvolver em menos de 7 dias. Possuindo no início um aspecto camurça branca ou amarela, que rapidamente é coberta por uma densa camada de cabeças conidiais negras (CARVALHO, 2013).

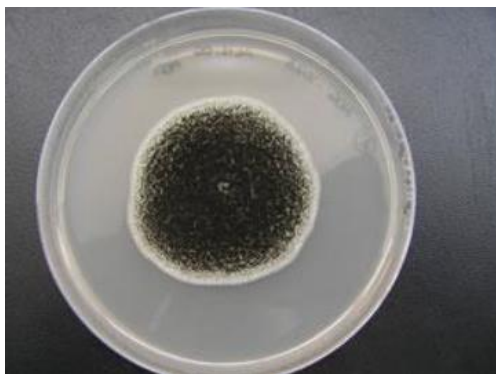


Figura 7 Colônia de *Aspergillus niger*. (Fonte: CARVALHO, 2013).

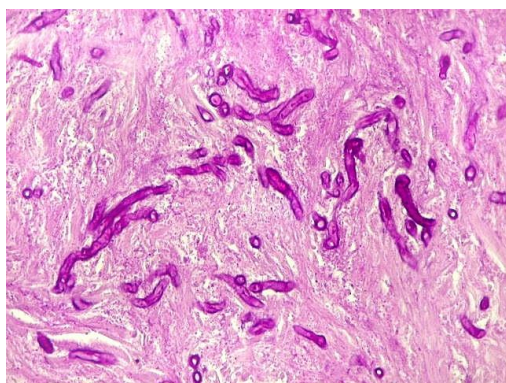
3.1.6.3 Histopatologia ou citopatologia (biópsia)

Considerada “padrão ouro” para diagnosticar a aspergilose pulmonar invasiva (GAVRONSKI, 2016), nele são usadas amostras de lavado broncoalveolar, biópsia transtorácica percutânea e biópsia vídeo-toracoscopia. Em casos de utilização prévia de antifúngicos ou em que o método não atinge o local afetado podem-se obter resultados falso-negativos (SALES, 2009). Porém, a biópsia do local afetado é um método invasivo, desta forma acaba não sendo utilizada sempre, já que há um alto risco de hemorragia em casos de pacientes com trombocitopenia; outro caso de adversidade é diferenciar o *Aspergillus* de outros tipos de fungos filamentosos (como exemplo o *Penicillium*

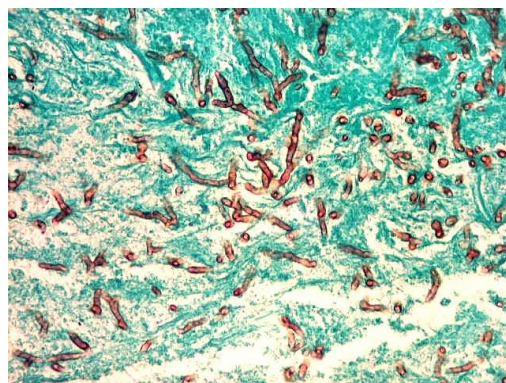
spp.) que possuem parecidas características morfológicas e não específicas (GAVRONSKI, 2016).

O diagnóstico por tecido pulmonar apresenta a presença de infarto hemorrágico da tomada vascular pelo agente, hifas e reação granulomatosa que indicam a aspergilose (AMORIM, 2004).

A Figura abaixo mostra *Aspergillus* spp. em imagens histopatológicas:



A)



B)

Figura 8 A) As hifas de *Aspergillus* sp. destacam-se em cor magenta contra o róseo pálido do tecido necrótico. B) Hifas de *Aspergillus* sp. septadas, em ramificação dicotômica. (Fonte: Unicamp. Aspergilose de seio maxilar e órbita, 2014. Disponível em: <<http://anatpt.unicamp.br/xnptasper2.html>>. Acesso: 10 de dezembro 2018.)

3.1.6.5 Marcadores bioquímicos, imunológicos e moleculares

Testes rápidos, específicos e sensíveis de diagnósticos são encarregados em casos de sérias infecções fúngicas por direcionar formas de tratamentos específicos; os de detecção de antígenos e anticorpos, ácidos nucleicos e metabólitos também são de grande importância para diagnosticar aspergilose. Estas formas de diagnóstico rápido da aspergilose são realizadas com imunoenaios para detectar o antígeno de *Aspergillus* spp. (CARVALHO, 2013).

A detecção de antígenos de *Aspergillus* spp. nos fluidos corporais, é um novo e eficiente método de diagnóstico da aspergilose pulmonar invasiva, que visa pesquisar os antígenos que fazem parte da parede celular do fungo liberados durante o desenvolvimento do mesmo, são os antígenos galactomanana e detecção sérica ou plasmática de β -D-glucano (GAVRONSKI, 2016).

O método da galactomanana se fundamenta em um ELISA sanduíche que usa anticorpos monoclonais (EB-A2) de ratos imunizados por contato com cepas de *Aspergillus fumigatus*, estes anticorpos reconhecem o epítipo de galactofuranose da galactomanana e se liga a eles, podendo reagir com várias espécies, como *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*, *A. versicolor* e *A. terreus*. A detecção por galactomanana é realizada por soro, análise de tecidos e outros fluídos biológicos (broncoalveolar, líquor e urina) (GAVRONSKI, 2016).

3.1.6.6 Diagnóstico por imagem

Geralmente, exames feitos de imagens demonstram alterações que são indicadas a serem relacionadas com a situação clínica e os exames laboratoriais (cultura e sorologia). Os exames de imagens são quase patognomônicos (característica de uma doença particular), a característica da aspergilose é que geralmente a bola fúngica é encontrada nos ápices pulmonares, que podem ser observadas pelo raio-x de tórax (Figura 5). Nos casos em que há o sinal de Monod (a massa sólida no interior da caverna pulmonar), o correto para melhor analisar é a tomografia computadorizada, acompanhando a movimentação da massa junto com a mudança de decúbito (AMORIM, et al., 2004).

É a partir desse tipo de exame que se liga os resultados alterados aos aspectos clínicos do paciente, possibilitando assim um acompanhamento do quadro do mesmo, e por ser um método não invasivo se torna muito válido, e que possibilita detectar os nódulos antes mesmo de se obter os resultados microbiológicos (CORADI; FERNANDES, 2017).

Os danos visualizados em uma radiografia de tórax podem ser nódulos únicos ou múltiplos, cavidades ou consolidações segmentares ou subsegmentares. Já em uma tomografia computadorizada, logo em fase inicial, é possível visualizar o sinal do halo, que se encontra uma região com pouca atenuação ao redor do nódulo representando edema ou hemorragia. Em casos de estágio tardio da infecção, se pode encontrar pela tomografia regiões de sequestro necrótico do tecido pulmonar que desagrega do parênquima que o rodeia, e tendo como efeito o sinal do crescente aéreo (FRARE, et al., 2010).

É importante ressaltar que as radiografias somente são específicas quando agregada as manifestações clínicas e a resultados de outros exames (AMORIM, et al., 2004).

A Figura a seguir mostra um raio-x e uma TCAR do tórax, de uma pessoa com aspergilose.

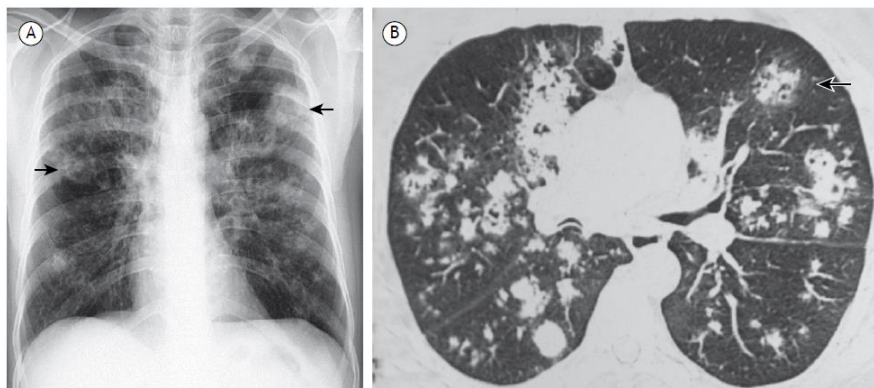


Figura 9 A- Radiografia de tórax, indicando pelas setas consolidações multifocais bilaterais com cavitação em algumas das lesões; B- TVAR de tórax, indicando múltiplas áreas de consolidação bem como lesões nodulares de tamanhos variados, algumas apresentando cavitação e outras circundadas por opacidade em vidro fosco compatível com sinal do halo, como demonstrado pela seta. (Fonte: PILANIYA, et al., 2015).

Prevenção

Às medidas de prevenção podem ser aplicadas também em doentes onde haja risco de se contaminar com aspergilose. A necessidade do uso terapêutico preventivo de antifúngico. O antifúngico mais eficaz é o posaconazol, tendo alternativas como: o voriconazol, caspofungina e micafungina (PATTERSON, et al., 2016). Além da terapia preventiva, pessoas com possibilidade de desenvolver aspergilose devem evitar a exposição aos esporos naturalmente presentes no ambiente.

No geral, os doentes precisam estar em um local que tenha sistema de filtração de ar contendo filtros HEPA (high-efficiency particulate air, um filtro presente na saída do ar, que evita a propagação de vírus e bactérias), sistema de pressão positiva e o ar deve ter manutenção constante no período correto. Em hospitais ou unidades de cuidado médico esse sistema não está disponível, mas há outras maneiras de prevenção, como a transferência do doente para um quarto privado, distante de construção e que não tenha flores ou plantas. Doentes de ambulatórios que não apresentam as soluções descritas a cima,

recomenda-se evitar local perto de construção, jardinagem e restauração (PATTERSON, et al., 2016).

Aspergilose associada a assistência à saúde

Segundo a Portaria nº 2616, de 12 de maio de 1988, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), “infecção hospitalar é adquirida após internação do paciente e se apresenta no período de internação ou a seguir à sua alta, podendo ser associada à internação ou procedimentos hospitalares” (ANVISA, Portaria nº 2616, 12/maio/1988). A infecção hospitalar se obtém após a internação ao hospital ou em uma unidade de saúde, normalmente ela é secundária a uma doença primária do paciente. Manifestação clínica pode se apresentar durante o período internado ou após a alta, mas sempre correlacionada à internação ou procedimentos hospitalares (TORTORA, 2006).

Apesar das medidas tomadas para evitar o crescimento de microrganismos em hospitais, o ambiente é muito propício a inúmeros patógenos. Fazendo com que a infecção hospitalar tenha diversas causas, sendo elas: o comprometimento do paciente, microrganismo presente no ambiente hospitalar e a cadeia de transmissão no hospital (TORTORA, 2006).

No Brasil, cerca de 15 a 25% dos pacientes internados em hospitais e 25 a 35% dos internados em Unidades de Terapia Intensiva, obtém infecção hospitalar, ocupando o quarto lugar em questão de mortalidade (APECIH, 2005).

Ainda que o número de leitos de Unidade de Terapia Intensiva (UTI) corresponda a 5 a 10% dos leitos de um hospital, calcula-se que esse setor seja responsável por cerca de 25% das infecções hospitalares (EGGIMANN; PITTET, 2001). Os dados de infecção hospitalar em UTI's caminham a ter um nível maior do que nos demais setores, por conta da magnitude da patologia primária, das técnicas invasivas usadas e o comprometimento imunológico, que possibilita que o paciente fique vulnerável a contrair infecções (CAVALCANTE, et al., 2000).

Os pacientes de unidade de terapia intensiva (UTI) tem uma probabilidade maior de obter infecção hospitalar por conta de alguns fatores: procedimentos invasivos que os pacientes são sujeitos, antes e depois da

internação em UTI, tendo como exemplo cateterismo vesical, cateteres venosos centrais e ventilação mecânica, rompimento das barreiras natural de defesa, período de internação longo, muitas pessoas e alta ligação entre paciente e enfermeiro (GORBACH, 2003).

Observa-se que a incidência de aspergilose, no caso a pulmonar, em pacientes imunodeprimidos, aumentou significativamente nas últimas décadas. Pode-se relacionar a esse aumento diversas razões – o uso de corticóides e imunossupressores em maior escala, tratamento da infecção pelo HIV e os pós-transplantados – (LOPES et al., 2004).

As Infecções por *Aspergillus* representam o segundo tipo de infecção fúngica mais comum em pacientes imunocomprometidos, e a ocorrência de aspergilose é maior em pacientes transplantados de medula óssea e em pacientes portadores de neoplasias hematológicas submetidos à quimioterapia e neutropenia prolongada, nestes pacientes, a aspergilose pulmonar invasiva caracteriza-se por invasão de hifas e destruição de tecido pulmonar, sendo estas as mais frequentes manifestações de uma infecção por *Aspergillus*, embora infecções locais também ocorram nos seios paranasais, pele, ou locais de inserção de cateter intravenosos (Oren et al., 2002).

Aspergilose e a qualidade do ar em ambientes hospitalares

As primeiras notificações envolvendo o ambiente hospitalar como causador de transmissão de agentes infecciosos foram relacionados o contágio no ar com esporos de *Aspergillus* (PANNUTI, 1997). Hoje em dia, informações mostram que diversos microrganismos podem ser transmitidos por aerossóis. *Mycobacterium tuberculosis*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus* são algumas das espécies causadoras de surtos hospitalares ligados à infecção hospitalar (BERNARDS et al., 1998).

As fontes que apresentam capacidade para carregar microrganismos que causam infecções hospitalares, podem ser divididas em internas e externas. Na fonte interna as principais são: pessoas, os aparelhos de ar condicionado, ventiladores, umidificador e nebulizador, alguns alimentos, piso e vasos de plantas. Já a fonte externa encontra-se a água, solo poeira de construções e reformas, material orgânico em decomposição (MOSCATO, 2000).

O ar condicionado é infectado por partículas, filtros colonizados ou poeira, tais partículas têm sua formação a partir de hospedeiros que atingem especialmente pessoas imunocomprometidos. Fungos e bactérias são resistentes ao ambiente seco por bastante tempo. A relevância das informações sobre a contaminação dos sistemas de ar apareceu com base na preocupação com pacientes imunocomprometidos (EICKHOFF, 1994).

Das contaminações fúngicas o *Aspergillus* spp. é o que apresenta maior relevância, sendo relacionado a infecção em pacientes imunocomprometidos (BERNETEIX,1998). As fontes de contágio pelos esporos de *Aspergillus* spp. são: embalagens de papel, vasos com plantas, construções e reformas, alguns alimentos com farinha, pão, etc (BABB, 1995).

Lajonchere; Chaurvin (1994) relataram o surgimento de surto hospitalar de aspergilose associado ao alto nível de esporos inalados. A vigilância dos surtos de aspergilose relatou três principais fundamentos que levam a patologia: a falta de equipamentos de tratamento de ar, presença de paciente imunodeprimido e a existência de reforma ou construção dentro ou próximo ao hospital, sendo essa última a fonte principal (LAJONCHERE; CHAURVIN,1994).

Análise e Discussão

O artigo científico, de caráter exploratório, realizado permitiu constatar que mesmo diante os avanços no diagnóstico de infecções fúngicas (detecção de galactomanana e glucano) a identificação e diagnóstico de aspergilose ainda é dificultada, por inúmeras razões: uso aumentado de terapias imunossupressoras, dificuldade na diferenciação de infecção fúngica da bacteriana ou viral, dificuldade na identificação inicial da doença, ausência de conhecimentos técnicos específicos, carência de diagnóstico laboratorial e de investimentos em estudos sobre infecções fúngicas.

Steinbach (2013) no estudo “Já chegamos lá? Progressos recentes no diagnóstico molecular e novos alvos antifúngicos de *Aspergillus fumigatus* e aspergilose invasiva” relata a dificuldade que é diagnosticar aspergilose em imunodeprimido, apesar dos progressos de métodos atuais permanecerem sendo um impasse (STEINBACH, 2013).

Coradi; Queiroz-Fernandes (2017), constata que a aspergilose pulmonar invasiva é considerada uma das principais formas de óbito em pacientes imunossuprimidos. Pois há uma dificuldade do diagnóstico e em 70% dos casos confirmados não se encontra fungos de *Aspergillus* sp. no escarro do acometido. Em hemocultura infreqüentemente se demonstra positiva para o fungo, e assim com os testes sorológicos, pois como há pouca resposta imune do paciente e veloz desenvolvimento da infecção, acaba se tornando difícil detectar os anticorpos contra *Aspergillus* spp. Assim, evidencia e ressalta a importância da ajuda dos exames de imagem no diagnóstico, pois a partir deles se tenta prometer um melhor prognóstico do paciente (CORADI; QUEIROZ-FERNANDES, 2017).

Oliveira, et al. (2016) apresenta dados importantes da OMS quanto aspergilose pulmonar. Em 2012, a Organização Mundial da Saúde (OMS), por meio de Boletim, avaliou a quantidade mundial de casos de aspergilose pulmonar crônica em casos de pacientes com sequela de tuberculose, e desta forma de 7,7 milhões de ocorrências de tuberculose pulmonar no mundo, foram calculados 372.000 casos de aspergilose pulmonar crônica em um tempo de apenas um ano (OLIVEIRA, et al., 2016).

No Brasil, em 2011, a relação é de 70.789 registros de tuberculose e 5.663 casos de aspergilose pulmonar crônica, por taxa de 100.000 habitantes, com porção mundial de considerável importância que necessita de mais estudos em países que possuem muitos casos de tuberculose. Já que os casos de aspergilose pulmonar podem estar encarregados por tratamentos equivocados, como a tuberculose com resultado negativo na baciloscopia, o que faz-se preciso e imediato uma busca mais aprofundada para diagnosticar a aspergilose (OLIVEIRA, et al., 2016).

Acredita-se que as aspergiloses pulmonares são de baixo reconhecimento em países em desenvolvimento, pela presença da tuberculose e, falta de consciência médica e carência de meios laboratoriais para o diagnóstico de rotina da aspergilose. No Amazonas, é estimado 192 novos casos de aspergilose por ano, e a maior parte destes é negligenciada ou tratados repetidamente como tuberculose. Realidade comprovado por Matsuda (2015), que realizou um estudo na Policlínica Cardoso, entre dezembro de

2012 a novembro de 2014 no Amazonas, com pacientes suspeitos de tuberculose pulmonar, onde 8% foram identificados com aspergilose pulmonar, 39% aspergilose pulmonar invasiva e 61% apresentou aspergiloma simples (MATSUDA, 2015).

Nesse estudo, o autor também relata que os sintomas da aspergilose e tuberculose são parecidos, o que leva os profissionais a se confundirem. Sendo eles: tosse insistente, com sangue ou não, catarro ou não, história prévia de doença pulmonar, baixa imunidade, falta de ar e quando é aspergilose pulmonar, encontra-se presente no exame de raio-x anomalias com aspecto de bola fúngica, além de existir uma quantidade relevante de correlação da aspergilose e diabetes (MATSUDA, 2015).

Em entrevista para o site oficial da Universidade Federal de São Paulo - Unifesp (2014), o médico Arnaldo Colombo responsável pelo Laboratório Especial de Micologia da Unifesp, relata que no mundo todo, mais de 300 milhões de pessoas contraem doenças fúngicas graves por ano e que a Saúde Pública brasileira não está preparada para enfrentar o problema (UNIFESP, 2014).

Acredita-se que a ausência de conhecimento, agrava e defasa o diagnóstico e tratamento das infecções fúngicas e que existe pequena carga horária investida a micologia médica formando poucos capacitados. Colombo afirma que a negligência juntamente com a ausência do domínio do Sistema Único de Saúde (SUS) e seus profissionais resultam na não execução de exames devidos para os diagnósticos das infecções fúngicas. O que explica talvez a falta de interesse comercial para estudos de fármacos antifúngicos e testes diagnósticos (UNIFESP, 2014).

Em outra entrevista – para a revista de Publicação da Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (2016) – Arnaldo Colombo corrobora em 2016 a ideia de que ainda há a carência de recursos diagnósticos existentes no SUS e que o mesmo não está preparado a ajudar pacientes com infecções fúngicas, pois a minoria dos hospitais possuem a disponibilidade de testes de dosagem de antígenos de fungos (detecção de galatomanana e glucana), e poucos profissionais de laboratório microbiológicos habilitados a efetuar o reconhecimento de cultura do fungo em gênero e

espécie. Conclui que existe um conjunto de faltas, desde a estrutura para realização de diagnóstico a profissionais habilitados a realizar um diagnóstico aprimorado (ABHH, 2016).

Analisando e contextualizando as pesquisas em questão, constata-se que a aspergilose pulmonar até os dias atuais ainda é negligenciada no Brasil. Hospitais que não possuem condições de diagnóstico adequado da doença, juntamente a falta de domínio do Sistema único de Saúde (SUS) e seus profissionais não preparados para o correto diagnóstico dessa doença, resultam em um quadro alarmante de mortalidade por aspergilose hoje no país. Visto que aspergilose representa o segundo tipo de infecção fúngica mais comum em pacientes imunossuprimidos podendo leva-los à morte.

Podemos então definir essa realidade brasileira em relação à aspergilose como um verdadeiro descaso das políticas públicas de saúde do país, enquanto modificadoras sociais e promotoras da qualidade de vida. Mas diante a realidade da saúde pública no Brasil, o descaso ficaria melhor trazido entre aspas – “descaso” – pois, vivenciamos uma epidemia de sífilis, surto de febre amarela, perigo de uma epidemia de sarampo, volta da poliomielite entre outras doenças erradicadas no passado e que por negligência das esferas competentes ressurgiram impactando a saúde pública brasileira. Diante da dificuldade em investimentos maiores em saúde pública em geral, é considerado que não seja fácil a erradicação dessas doenças novamente.

Assim, como cobrar de um sistema deficiente e negligente em relação a doenças primárias, um investimento e avanço no que se refere a infecções fúngicas. Ciente de que estas são relevantes no cenário epidemiológico do país, mas não reconhecidas como, no momento atual da política pública brasileira seria então explicável não tratá-las como prioridade.

Considerações finais

Com base no trabalho apresentado, concluímos que a aspergilose é facilmente disseminada nos ambientes internos (ambiente hospitalar) por conta da ausência de atenção e cuidados nos condicionadores de ar e por construções, sendo ela oportunista e acometendo principalmente imunocomprometidos nestes ambientes. E que ainda há muita dificuldade em

diagnosticar a aspergilose pulmonar, pois seus sintomas se assemelham aos de demais infecções pulmonares (principalmente a tuberculose) e por faltar investimento em profissionais e em métodos de diagnóstico.

Conclui-se, que existe a negligência em relação a aspergilose e doenças fúngicas em geral, porque não existe informação de prevalência e incidência da aspergilose no Brasil e no mundo, por não ser uma doença de importância aos CCIH's (Comissão de Controle de Infecção Hospitalar) dos hospitais, do SUS e da OMS; essa negligência em relação à aspergilose pelas políticas públicas no país, ela não está privada somente à aspergilose, mas também deixando em descaso outras doenças primárias que estão ressurgindo em muitos números de casos na saúde brasileira; a falta de investimento nos materiais específicos de diagnóstico e de novas formas de combate, não sendo propagadas informações sobre os problemas que as doenças fúngicas podem trazer e sua gravidade.

Referências

AMORIM, D.S et al. **Infecções por *Aspergillus* spp: aspectos gerais.** Pulmão RJ, v. 13, n. 2, p. 2, 2004.

ANVISA Portaria Nº2616, de 12 de maio de 1988. **Agência nacional da vigilância sanitária.** Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/1998/prt2616_12_05_1998.html>. Acesso em: 01 de novembro de 2018.

ARAUJO, R.; RODRIGUES, A. G. **Variability of germinative potential among pathogenic species of *Aspergillus*.** Journal of clinical microbiology, v. 42, n. 9, p. 4335-4337, 2004.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE HEMATOLOGIA, HEMOTERAPIA E TERAPIA CELULAR (ABHH). **Infecções fúngicas,**2016. Disponível em: <<http://www.abhh.org.br/noticia/infeccoes-fungicas/>>. Acesso em: 22 de novembro de 2018.

ASSOCIAÇÃO PAULISTA DE ESTUDOS E CONTROLE DE INFECÇÃO HOSPITALAR (APECIH). **Infecções hospitalares no Brasil: uma medida de**

sua magnitude nos anos 1990 e comparação com os índices europeus. 2005.

ATLAS MICOLOGIA. ***Aspergillus niger***, 2011. Disponível em: <<https://atlasmicologia.blogspot.com/2011/05/aspergillus-niger.html>>. Acesso em: 20 de novembro de 2018.

BABB, J.R et al. **Risco de transmissão aérea em uma sala de operações contendo quatro unidades aéreas ultracleanas.** Jornal de Infecção Hospitalar, v. 31, n. 3, p. 159-168, 1995.

BARNES, P. D.; MARR, K. A. **Aspergillosis: spectrum of disease, diagnosis, and treatment.** Infectious Disease Clinica, v. 20, n. 3, p. 545-561, 2006.

BEN-AMI, R. et al. **Enemy of the (immunosuppressed) state: an update on the pathogenesis of *Aspergillus fumigatus* infection.** British journal of haematology, v. 150, n. 4, p. 406-417, 2010.

BERKOVA, N. et al. ***Aspergillus fumigatus* conidia inhibit tumour necrosis factor-or staurosporine-induced apoptosis in epithelial cells.** International immunology, v. 18, n. 1, p. 139-150, 2005.

BERNARDS, A. T. et al. **Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and *Acinetobacter baumannii*: an unexpected difference in epidemiologic behavior.** American journal of infection control, v. 26, n. 6, p. 544-551, 1998.

BERNETEIX, M.T. **Un combat dans l'air du temps... la lute contrel'aspergillus.** Revue de l'infirmière et de l'assistante sociale, n. 44, p. 16-18, 1998.

CARVALHO, L. I. C. ***Aspergillus* e aspergilose – desafios no combate da doença.** Universidade Fernando Pessoa, 2013.

CAVALCANTE, N. J. F. et al. **Unidade de terapia intensiva. In: Infecção hospitalar e suas interfaces na área da saúde.** 2000. p. 749-70.

CORADI, C. M.; QUEIROZ, F, G. M. **Importância do diagnóstico por imagem na aspergilose invasiva pulmonar.** SALUSVITA, Bauru, v. 36, n. 4, p. 1184-1204, 2017.

DAGENAIS, T.R.T.; KELLER, N. P. **Pathogenesis of *Aspergillus fumigatus* in invasive aspergillosis.** Clinical microbiology reviews, v. 22, n. 3, p. 447-465, 2009.

EGGIMANN, P. PITTET, D. **Infection control in the ICU.** Chest, v. 120, n. 6, p. 2059-2093, 2001.

EICKHOFF, T. C. **Airborne nosocomial infection: a contemporary perspective.** Infection Control & Hospital Epidemiology, v. 15, n. 10, p. 663-672, 1994.

FERREIRA, A. B. et al. **Diagnóstico da aspergilose invasiva: Aplicação das Técnicas de Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) e Ensaio Imunoenzimático de Detecção da Galactomanana (EIA-GM®).** 2015.

FILLER, S. G.; SHEPPARD, D. C. **Fungal invasion of normally non-phagocytic host cells.** PLoS pathogens, v. 2, n. 12, p. e129, 2006.

FILHO R.L.A. **Doenças fúngicas.** In: Andreatti Filho R.L. (Ed). Saúde Aviária e Doenças. São Paulo: Roca, pp.236-245, 2006.

FRARE, R. et al. **Capítulo 8-Infecções fúngicas em imunocomprometidos.** Jornal Brasileiro de Pneumologia, v. 36, n. 1, p. 142-147, 2010.

GARCIA M.E.; BLANCO J.L. **Principales enfermedades fúngicas que afectan los animales domésticos.** Revista Iberoamericana de Micología. 17: S2-S7,2000.

GAVRONSKI, S. et al. **Diagnóstico laboratorial de aspergilose invasiva: avaliação de métodos moleculares e detecção de antígenos.** Revista Brasileira de Análises Clínicas, v. 48, p. 96-109, 2016.

GORBACH, S. L.; et al. **Infectious diseases.** Amsterdam: Lippincott Williams & Wilkins, 2003. 2515 p.

GREENE, R. **The radiological spectrum of pulmonary aspergillosis.** Medical mycology, v. 43, n. sup1, p. 147-154, 2005.

GUS, P.I. **Aspergilose orbitária-Relato de caso.** Arq Bras Oftalmol, v. 68, n. 1, p. 133-5, 2005.

JENKS, J.; Hoenigl, M. **Treatment of Aspergillosis.** *Journal of Fungi*, 2018.

JIANG, Z. et al. **Vertebral osteomyelitis and epidural abscess due to Aspergillus nidulans resulting in spinal cord compression: Case report and literature review,** *Journal of International Medical Research*, 41(2), pp.502–510, 2013.

LAJONCHERE, J. P.; FEUILHADE, C. M. **Contamination aspergillaire: évaluation des mesures de prévention et surveillance de l'environnement.** *Pathologie et biologie*, v. 42, n. 7, p. 718-729, 1994.

LATGÉ J.P. **Aspergillus fumigatus and Aspergillosis.** *Clin Microbiol* 1999; 12(2):310–50

LATGE, J.P. **Aspergillus fumigatus, a saprotrophic pathogenic fungus.** *Mycologist*, v. 17, n. 2, p. 56-61, 2003.

LOPES, A. J. et al. **Aspergiloses pulmonares.** *Pulmão*, Rio de Janeiro, v. 13, p. 34-44, 2004.

MARTINS, J.E.C. et al. **Atlas de Microbiologia Média, Copyright,** Editora Manoela Ltda. pp 39-45, 2005.

MARTINS-DINIZ, J. N. et al. **Monitoramento de fungos anemófilos e de leveduras em unidade hospitalar.** *Revista de Saúde Pública*, v. 39, p. 398-405, 2005.

MATSUDA, J.S. et al. **Aspergilose pulmonar em pacientes de tuberculose pulmonar com baciloscopia negativa. Manaus, Amazonas.** *Diversidade Microbiana da Amazônia* 2015. Editora INPA.

MIGOTT; G.B et al. **Perfil clínico e epidemiológico de pacientes com suspeita de aspergilose pulmonar em hospital do estado Rio Grande do Sul, Brasil.** *Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção*, v. 7, n. 1, p. 34-39, 2006.

MINAMI, P. S. **Micologia: Métodos Laboratoriais de Diagnóstico Das Micoses,** Copyright, Editora Manole Brasil, pp. 47-50, 2003.

MOBIN, M.; SALMITO, M.A. **Microbiota fúngica dos condicionadores de ar nas unidades de terapia intensiva de Teresina**, PI. Rev Soc Bras Med Trop, v. 39, n. 6, p. 556-559, 2006.

MOSCATO, U. **Hygienic management of air conditioning systems**. *Annali di igiene: medicina preventiva e di comunita*, v. 12, n. 4 Suppl 2, p. 155, 2000.

MURRAY, P. R., et al. **Microbiologia: Médica**, 5^o edição, Elsevier Editora Ltda, pp. 770-773, 2006.

O'GORMAN, C. M. **Airborne Aspergillus fumigatus conidia: a risk factor for aspergillosis**. *Fungal biology reviews*, v. 25, n. 3, p. 151-157, 2011.

OLIVEIRA J.M, et al. **Aspergilose**. In: **Siqueira-Bastista R, Gomes AP, Santos SS, Almeida LC, Figueiredo CES, Pacheco SJB. Manual de infectologia**. Rio de Janeiro: Revinter; 2002. p.461-4.

OLIVEIRA, L. A. et al. **Diversidade microbiana da Amazônia**. *Diversidade microbiana da Amazônia*, p. 1-436, 2016.

OREN, I. M. D.; GOLDSTEIN, N. M. D. **Invasive pulmonary aspergillosis**. *Courrent opinion in Pulmonary Medicine*, v. 8, n. 3, p. 195-200, 2002.

PANNUTI, C. S. **A importância do meio ambiente hospitalar**. Rodrigues EAC et al. *Infecções hospitalares: prevenção e controle*. São Paulo: Sarvier, p. 449-54, 1997.

PARK, S. J., MEHRAD, B. **Innate Immunity to Aspergillus species**. *Clinical Microbiology Reviews*, 22(4): 535-551, Oct. 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2772361/>>. Acesso em: 27 de novembro de 2018.

PATTERSON, T. F., et al. **Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America**. *Clinical Infectious Diseases*, 63(4), e1-e60. doi: 10.1093/cid/ciw326. 2016.

PAUL, S., et al. **Analysis of Promoter Function in Aspergillus fumigatus, Eukaryotic Cell**, pp. 1167–1177. 2012.

PILANIYA, V. et al. **Aspergilose pulmonar invasiva aguda, logo após exposição ocupacional a água poluída barrenta, em indivíduo**

previamente saudável. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 41, n. 5, p. 473-477, 2015.

SALES, M.P.U. **Capítulo 5-Aspergilose: do diagnóstico ao tratamento.** *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 35, n. 12, 2009.

STEINBACH, W. J. **Já chegamos lá? Progressos recentes no diagnóstico molecular e novos alvos antifúngicos de *Aspergillus fumigatus* e aspergilose invasiva.** *Patógenos PLoS*, v. 9, n. 10, p. e1003642, 2013

TORTORA, G. J. et al. **Microbiologia.** Porto Alegre: Artmed, 2005. 894 p.

UNICAMP. **Aspergilose de seio maxilar e órbita**, 2014. Disponível em: <<http://anatpat.unicamp.br/xnptasper2.html>>. Acesso em: 10 de dezembro de 2018.

UNIFESP. **Nova geração de pesquisas investiga potencial biotecnológico.** 2015. Disponível em: <<http://www.unifesp.br/reitoria/dci/entreteses/item/2250-nova-geracao-de-pesquisas-investiga-potencial-biotecnologico>>. Acesso em: 19 de novembro de 2018.

VALENTE, J. **Estudo molecular de estirpes de *Aspergillus fumigatus* isolados em aviários e em aves diagnosticadas com aspergilose.** Possíveis implicações na Saúde Pública. MSC thesis, Universidade Nova de Lisboa, 2014.

WASYLNKA, J.A.; MOORE, M.M. ***Aspergillus fumigatus* conidia survive and germinate in acidic organelles of A549 epithelial cells.** *Journal of cell science*, v. 116, n. 8, p. 1579-1587, 2003.

YOUNGCHIM, S. et al. **Production of melanin by *Aspergillus fumigatus*.** *Journal of medical microbiology*, v. 53, n. 3, p. 175-181, 2004.