AC&T- ACADEMIA DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA
SÃO JOSÉ DO RIO PRETO
PÓS-GRADUAÇÃO EM MICROBIOLOGIA CLÍNICA E LABORATORIAL

JULIA DE ALMEIDA BOFF

EPIDEMIOLOGIA DAS INFECÇÕES CAUSADAS POR ASPERGILLUS SPP

SÃO JOSÉ DO RIO PRETO
2024

JULIA DE ALMEIDA BOFF

EPIDEMIOLOGIA DAS INFECÇÕES CAUSADAS POR ASPERGILLUS SPP

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Microbiologia Clínica e Laboratorial da Academia de Ciência e Tecnologia de São José do Rio Preto.

SÃO JOSÉ DO RIO PRETO
2024

RESUMO

O fungo Aspergillus spp é um dos principais agentes etiológicos que causam infecções fúngicas oportunistas no mundo. Uma infecção por *Aspergillus* é causada pela inalação de esporos do fungo filamentoso, comumente presente no ambiente. Portanto, o trato respiratório inferior geralmente é afetado. As formas extra-pulmonares geralmente são graves, como no caso do acometimento cerebral, ocular, cutâneo, ósseo e cardiovascular. Devido a pluralidade de aspectos epidemiológicos a importância dessa infecção aumentou drasticamente com o número crescente de pacientes com estado imunológico comprometido associado ao tratamento de malignidades, transplante de órgãos, condições autoimunes, em uso da terapia imunossupressora e eventualmente nos pacientes portadores da Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (AIDS), condições que caracterizam o caráter oportunista desta micose. Dessa forma, o objetivo do presente artigo é discutir os principais tópicos da aspergilose, fornecendo uma atualização sobre a evolução epidemiológica, os fatores de risco e as principais metodologias diagnósticas.

Palavras-Chaves: Aspergilose; infecções fúngicas; imunossupressão.

ABSTRACT

The fungus Aspergillus spp is one of the main etiological agents that cause opportunistic fungal infections worldwide. An Aspergillus infection is caused by the inhalation of spores of the filamentous fungus, commonly present in the environment. Therefore, the lower respiratory tract is usually affected. The extra-pulmonary forms are usually severe, as in the case of brain, eye, skin, bone and cardiovascular involvement. Due to the plurality of epidemiological aspects, the importance of this infection has increased dramatically with the growing number of patients with compromised immunological status associated with the treatment of malignancy, organ transplantation, autoimmune conditions, use of immunosuppressive therapy and occasionally in patients with Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS), conditions that characterize the opportunistic nature of this mycosis. Thus, the objective of this article is to discuss the main topics of aspergillosis, providing an update on the epidemiological evolution, risk factors and main diagnostic methodologies.

Keywords: Aspergillosis; fungal infections; immunosuppression.

MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo trata-se de uma pesquisa realizada através de levantamento de referencial bibliográfico em livros, revistas e sites de cunho científico referente ao assunto proposto. A coleta de dados foi realizada a partir das bases de dados GOOGLE ACADÊMICO, SCIELO, PUBMED e BVS/MS. Os idiomas pré-estabelecidos para esta revisão foram português e inglês. Após a coleta nestas bases, as informações foram selecionadas, interpretadas e descritas no texto.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO 6

1.1 Aspectos epidemiológicos 6

1.2 Fatores de risco 8

1.3 Aspectos clínicos 9

2. DIAGNÓSTICO LABORATORIAL 11

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS 13

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 15

1. INTRODUÇÃO

1.1. Aspectos epidemiológicos

A aspergilose é referida a uma infecção com um fungo oportunista da divisão de Ascomycota e do gênero Aspergillus (Binder e Lass-Flörl, 2011; Chen et al., 2022). O gênero *Aspergillus* consiste em várias centenas de espécies com algumas espécies patogênicas possíveis, resultando em infecções que exibem uma fatalidade de até 50% quando tratadas ou até 99% quando não tratadas (Sabino et al., 2021). Essas infecções fúngicas são classificadas comumente com base na localização do processo infeccioso e podem ser superficiais, subcutâneas e sistêmicas (ou profundas).

Classicamente, os termos sistêmica e profunda referem-se a um grupo de infecções fúngicas causadas por microrganismos que podem ser muito virulentos intrinsecamente, invadir os planos de tecidos e órgãos profundos e que têm a capacidade de disseminar-se amplamente por todo o corpo.

As espécies de Aspergillus são descritas comumente como um subgrupo separado de fungos hialinos, em vista de sua ubiquidade na natureza e da frequência com que são isolados nos laboratórios clínicos como agentes etiológicos das micoses. Se caracteriza por ser um microrganismo aeróbico e filamentoso em forma de asperge. As espécies estão amplamente distribuídas na natureza e são encontradas no solo, na vegetação em decomposição e em vários tipos de matéria orgânica.

As colônias das espécies de Aspergillus podem ser consideradas nas culturas quando um fungo cresce dentro de 3 a 5 dias e apresenta bordas externas bem definidas (i. e., periferia branca na área de crescimento em expansão). O aspecto descrito a seguir pode variar, dependendo do meio de cultura utilizado. As colônias novas podem ter consistência cotonosa; contudo, à medida que envelhecem, a superfície torna-se mais granulosa em razão da formação dos conídios. (GARY W, P. DEIRDRE L. C., GERALDINE S. H., WILLIAM M. J., ELMER W. K., PAUL C. S., GAIL L. W, 2018). Schubert, 249 descreveu três formas invasivas (necrosante aguda, invasiva crônica e invasiva granulomatosa) e duas não invasivas (bola fúngica e infecção fúngica alérgica) de rinossinusite fúngica.

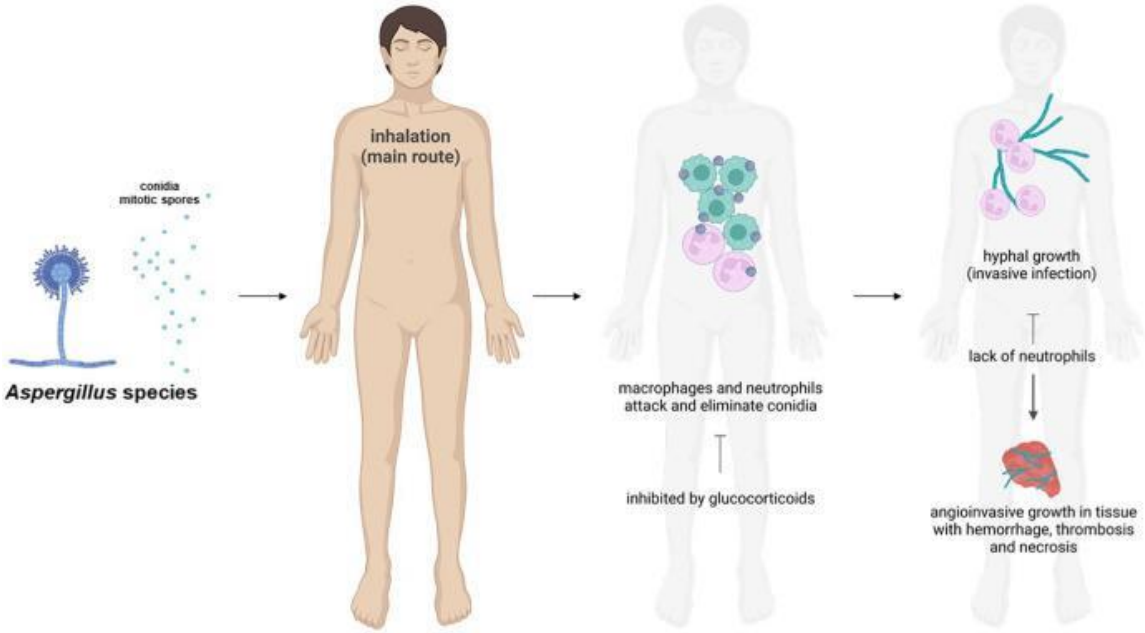
Segundo Rapper & Fennell, 1988, há aproximadamente 900 espécies de Aspergillus, os quais foram classificadas em dezoito grupos respeitando-se os

parâmetros morfológicos. Dos dezoito grupos, doze são causadores de doença humana, entre os quais se destacam as espécies A. fumigatus (85%), A. flavus (5-10%) e A. niger (2-3%), os demais casos por A. terreus, Aspergillus versicolor, Aspergillus nidulans, Aspergillus glaucus, Aspergillus clavatus, Aspergillus cervinus, Aspergillus candidus, Aspergillus flavipes e Aspergillus ustus.

Os principais fatores de patogenicidade do fungo incluem: Pequeno tamanho dos conídios, facilitando a dispersão pelo ambiente, a aspiração pelas vias aéreas superiores e a inflamação dos seios paranasais e da árvore brônquica; Temperatura de crescimento do fungo em torno de 37° C; Capacidade de adesão ao endotélio e epitélio; Invasão dos vasos sanguíneos; Produção de toxinas como elastase, restrictocina, fumigatoxina, dentre outras.

O processo inicia-se com a inalação dos esporos que migrarão para os brônquios de maior calibre. O número de antígenos aumenta, estimulando a resposta inflamatória local e as imunoglobulinas A, E e G, conforme demonstra a figura 1.

Figura 1 – Via de infecção de Aspergillus



Fonte: Lass-Flörl, 2009.

1.2 Fatores de risco

A incidência da aspergilose varia devido à localização geográfica e à população de pacientes, com taxas de incidência de até 7% para IA na Europa (Lass-Flörl, 2009). Os principais fatores de risco se dão em pacientes com infecção avançada pelo HIV, receptores de transplantes de órgãos, principalmente durante o período de imunossupressão pós-transplante.

A ocorrência de infecção no transplantado está relacionada a dois fatores: o estado de imunossupressão do paciente e a exposição às possíveis fontes de contaminação, em especial aos riscos nosocomiais, desde a instrumentação invasiva até a contaminação hospitalar. Cerca de 80% dos pacientes transplantados têm, pelo menos, um episódio de infecção no primeiro ano após o transplante, com risco maior do que a população em geral de contrair infecção oportunista (Neto,1995).

Pacientes com neoplasias malignas, principalmente leucemia e linfoma, ou durante os ciclos de quimioterapia, pacientes com várias doenças imunes e metabólicas debilitantes, inclusive lúpus eritematoso sistêmico (LES) e outras doenças do colágeno vascular, diabetes melito, disgamaglobulinemia e uso abusivo de álcool ou drogas, pacientes tratados com corticosteroides, fármacos citotóxicos, antibióticos (tratamento crônico) e moduladores mais novos do sistema imune (p. ex., inibidores do fator a de necrose tumoral). (Lass-Flörl, 2009).

O fator de risco mais importante é a neutropenia, especialmente quando há uma contagem absoluta de neutrófilos de <500 células mm. O risco de IPA se correlaciona fortemente com a duração e o grau de neutropenia. Estima-se que o risco em pacientes neutropênicos aumente 1% ao dia durante as primeiras 3 semanas e depois 4% ao dia depois disso. (Gerson SL, Talbot GH, Hurwitz S, et al., 1984)

Uma revisão publicada por Park; Mehrad (2009) aponta a relação entre o sistema imune do hospedeiro e o desenvolvimento da infecção. Os hospedeiros hígidos apresentam certo tipo de resposta imune inata onde conídios de Aspergillus são inalados sem o desenvolvimento da doença e sem a geração de imunidade adaptativa nesses organismos. Os autores apresentaram a hipótese de que uma falha nas defesas inatas do hospedeiro, juntamente com a capacidade do microrganismo de se adaptar para sobreviver em ambientes hostis, resulta no conjunto diversificado de doenças humanas causadas por espécies de Aspergillus.

Também estão em risco indivíduos que viajam para ou vivem em regiões do mundo nas quais as infecções fúngicas são reconhecidamente endêmicas. Os participantes de atividades ou ocupações que os colocam em contato direto com animais ou seres humanos infectados e/ou materiais contaminados estão sujeitos a adquirir infecções fúngicas. (GARY W, P. DEIRDRE L. C., GERALDINE S. H., WILLIAM M. J., ELMER W. K., PAUL C. S., GAIL L. W, 2018).

1.3 Aspectos clínicos

O processo infeccioso, no ser humano, pode ter início após a inalação dos esporos fúngicos. Entretanto, após a inalação dos conídios pelo hospedeiro, normalmente, os esporos são eliminados pela atividade de macrófagos alveolares. Em hospedeiros imunocompetentes, este processo ocorre com frequência sem prejuízo à homeostase corporal ou aparecimento de sintomas específicos (Guazzelli LS, Severo CB, Hoff LS, 2012).

A gravidade é variável, podendo manifestar-se como processo alérgico ou até infecção disseminada. No entanto, a maioria dos pacientes são assintomáticos (Alcalá L, Muñoz P, Peláez T, Bouza E, 2004).

O diagnóstico clínico das micoses invasivas é limitado pela dificuldade de reconhecimento dos sintomas, os quais, geralmente, não se apresentam de forma óbvia. A confirmação da doença por diagnóstico laboratorial também apresenta características limitantes na detecção. A baixa sensibilidade de testes micológicos clássicos e o longo período de cultivo de fungos filamentosos em hemoculturas dificultam o reconhecimento precoce da infecção. (Denning DW, Cadranel J, Beigelman C, 2015).

Os primeiros sintomas que levam à suspeita de uma infecção fúngica comumente são atípicos, vagos e inespecíficos e isto reduz as chances de que o diagnóstico correto seja estabelecido. Febre baixa, sudorese noturna, emagrecimento, adinamia, fadiga aos mínimos esforços, tosse e dor torácica são queixas iniciais comuns. As doenças fúngicas profundas ou disseminadas podem ser semelhantes a algumas infecções ou doenças como tuberculose, brucelose, sífilis, sarcoidose e câncer metastático. O exame cuidadoso da pele e das mucosas sempre deve ser

realizado, porque as infecções sistêmicas comumente causam lesões mucocutâneas. (GARY W, P. DEIRDRE L. C., GERALDINE S. H., WILLIAM M. J., ELMER W. K., PAUL C. S., GAIL L. W, 2018).

A aspergilose broncopulmonar alérgica caracteriza-se por asma corticoide dependente, febre, hemoptise e destruição da via aérea, que pode progredir para fibrose com faveolamento. As manifestações são determinadas pela resposta imune do hospedeiro e classicamente definidas como formas invasiva, saprofítica e alérgica. (Barnes PD, Marr KA, 2006).

A aspergilose pode causar síndromes clínicas bem definidas, que afetam vários órgãos do corpo: pulmonar, disseminada, sistema nervoso central, cutânea, endocárdica e naso-orbital. A aspergilose pulmonar é a forma mais comum, porque os conídios infectantes geralmente têm acesso ao corpo por inalação. Bola fúngica, aspergilose broncopulmonar alérgica e aspergilose invasiva também são acometimentos frequentes. Essas formas clínicas da doença são entidades bem definidas, mas a aspergilose poderia desenvolver-se da primeira dependendo em grande parte do estado imunológico do paciente. A disseminação pode afetar qualquer parte do corpo, inclusive cérebro, com formação de abscesso cerebral. (GARY W, P. DEIRDRE L. C., GERALDINE S. H., WILLIAM M. J., ELMER W. K., PAUL C. S., GAIL L. W, 2018).

Bola fúngica: É uma massa de hifas formadas por um ou mais fungos, que proliferam de forma saprófita dentro de uma cavidade preexistente. As cavidades dos seios paranasais, as vias respiratórias patologicamente dilatadas e o canal auditivo externo também são focos nos quais podem se formar bolas fúngicas. (GARY W, P. DEIRDRE L. C., GERALDINE S. H., WILLIAM M. J., ELMER W. K., PAUL C. S., GAIL L. W, 2018)

Aspergilose disseminada: Como as espécies de Aspergillus têm propensão a invadirem vasos sanguíneos, a disseminação generalizada a praticamente qualquer tecido ou órgão ainda é uma possibilidade real em todos os pacientes com doença localizada. Denning Stephens, 67 em uma revisão de mais de mais de 2.000 casos de aspergilose acumulados na literatura, demonstraram que a aspergilose dos receptores de transplantes de medula óssea era especialmente devastadora, com taxa de mortalidade de 94% dos casos publicados, apesar do tratamento. Entre as diversas condições patológicas associadas às infecções por Aspergillus está a otite

externa. A sinusite causada por Aspergillus, que comumente é distinguível das sinusites virais, bacterianas ou alérgicas, ocorre nos pacientes imunossuprimidos.

Aspergilose broncopulmonar alérgica: Nos casos de aspergilose broncopulmonar, os níveis de IgE e IgG contra Aspergillus fumigatus podem estar elevados no soro e em amostras de LBA.

Aspergilose pulmonar invasiva: Ocorre quase exclusivamente nos pacientes imunossuprimidos ou neutropênicos, principalmente nos portadores de leucemias e linfomas. Evidencia-se como pneumonia (tosse, febre, sinais de angústia respiratória). A invasão pleural pode causar dor torácica.

2. DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Na ausência de infecção comprovada, que requer evidência histológica ou detecção fúngica de fluidos ou materiais corporais normalmente estéreis, o diagnóstico de aspergilose invasiva é baseado em sinais e sintomas compatíveis de infecção em um hospedeiro apropriado com achados radiológicos e micológicos de suporte. (Prateek Kumar, Parveen, Shabana Khatoon, Munendra Kumar, Nafis Raj, Harsha, Renu Solanki, Nikhat Manzoor, Monisha Khanna Kapur, 2024).

Originalmente, este algoritmo definia o crescimento de *Aspergillus* spp. a partir de amostras do trato respiratório inferior em cultura como um critério de entrada e tentou distinguir a colonização da infecção/doença verdadeira, baseando-se nos sinais clínicos que geralmente ocorrem durante os estágios posteriores da aspergilose pulmonar invasiva (API) em pacientes não neutropênicos. (Cornillet A, Camus C, Nimubona S, et al. 2006). No entanto, grandes estudos mostraram que a sensibilidade da cultura de amostras do trato respiratório inferior é imperfeita (65% ou menos), enquanto o teste de galactomanana do líquido de lavagem broncoalveolar (LBA) tem sensibilidade significativamente maior que a cultura, com sensibilidade e especificidade próximas a 90%. (Prattes J, Flick H, Prüller F, et al, 2014).

O aspirado traqueal (AT) é a coleção de secreções endotraqueais em pacientes intubados e pode ser usado para diagnosticar IA usando PCR, GM ou de cultura. Um teste diagnóstico positivo precisa ser interpretado no contexto de outros sinais e sintomas clínicos de AI, pois um teste positivo também pode refletir traqueíte

ou colonização por *Aspergillus*. Ainda assim, a AT pode ser uma boa opção como modalidade de triagem em pacientes de alto risco na UTI ou em pacientes clinicamente instáveis demais para serem submetidos a broncoscopia. (Arastehfar A, Carvalho A, van de Veerdonk FL, et al, 2020).

A preparação da cultura das amostras coletadas, seja de sangue ou escarro, também não é considerada um método diagnóstico indicado em razão de possuir sensibilidade muito baixa, girando em torno de 25%. (Ascioglu S, Rex JH, de Pauw B, Bennett JE, Bille J, Crokaert F, 2002).

Embora a microscopia e a cultura tenham sido tradicionalmente a pedra angular para o diagnóstico de AI, o rendimento diagnóstico varia com base nos fatores do hospedeiro e geralmente é bastante baixo. Além disso, a microscopia e a cultura isoladas não podem distinguir entre colonização e infecção, e as biópsias pulmonares são frequentemente difíceis de realizar em pacientes gravemente enfermos que podem ter outras comorbidades clínicas, podem ser hemodinamicamente instáveis ou ter desconforto respiratório ou distúrbios de coagulação que tornam a biópsia desafiadora. (Kaziani K, Mitrakou E, Dimopoulos G, 2016).

Até agora, o padrão ouro para diagnosticar a aspergilose invasiva é o exame histopatológico ou citopatológico pulmonar obtido por toracoscopia ou biópsia do pulmão. A presença de hifas no tecido analisado juntamente com a cultura positiva para Aspergillus do mesmo local onde a amostra foi colhida é diagnóstico de API. Entretanto, por ser um procedimento invasivo, a biópsia do local afetado é dificilmente realizada em razão do grande risco de hemorragia em pacientes com trombocitopenia. (Ruhnke M, Böhme A, Buchheidt D, Donhuijsen K, Einsele H, Enzensberger R, 2013).

Com o intuito de aprimorar o diagnóstico precoce da Aspergilose pulmonar invasiva (API), sem a necessidade de realizar biópsia pulmonar confirmatória (tratamento invasivo), o teste Plateia Aspergillus Galactomannan (PAG) (Bio-Rad Laboratories®) foi desenvolvido. A galactomanana é um polissacarídeo presente na parede fúngica que é liberado na corrente sanguínea do hospedeiro durante a infecção. A galactomanana, por meio do teste PAG, é detectada bioquimicamente pelo ensaio de ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay). Os resultados são expressos como índice quantitativo que determina a positividade ou negatividade do teste. Quando monitorada de forma seriada, a detecção da galactomanana pode antecipar o diagnóstico da API, no intervalo de 6 a 14 dias de infecção, em indivíduos neutropênicos.

Testes sorológicos para detecção de anticorpos para antígenos de Aspergillus podem ser muito úteis no diagnóstico de aspergiloma e ABPA, as duas formas de aspergilose observadas em indivíduos imunocompetentes. (L., and E. Reiss. 1984). Embora o crescimento do fungo em associação com tecido seja limitado em ambas as síndromes, uma forte resposta humoral ao organismo ocorre frequentemente. Dos mais de 20 procedimentos diagnósticos que foram desenvolvidos para detectar anticorpos anti-Aspergillus, a imunodifusão dupla e a contraimunoeletroforese são os mais comumente usados no laboratório clínico. (Hearn, V. M, 1988).

Um método diagnóstico que vem ocupando uma posição de crescente destaque em laboratórios de pesquisas médicas e biológicas é a Reação em Cadeia da Polimerase (PCR), na qual é possível detectar o DNA do agente causador da doença por meio da replicação in vitro de uma sequência alvo característica do microrganismo pesquisado.) Entretanto, apesar de centenas de publicações já terem sido feitas a respeito da utilização da PCR como método diagnóstico da aspergilose pulmonar invasiva, esta técnica ainda não é considerada um método de rotina a ser seguido pelo fato de não possuir um procedimento comercial padronizado. (Millon L, Grenouillet F, Legrand F, Loewert S, Bellanger AP, GbaguidiHaore H, 2011).

A confirmação com cultura é importante para diferenciar de infecção causada por outros fungos filamentosos, de fusariose e de scedosporiose. O valor preditivo positivo de uma cultura de material respiratório não-estéril aumenta com o aumento da imunossupressão. Na histologia, como o achado de hifa hialina septada, ramificada em ângulo de 90° não é específico para Aspergillus spp., outros métodos, como PCR, podem ser necessários para a identificação do fungo. (Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, Herbrecht R, Kontoyiannis DP, Marr KA, 2008).

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As infecções fúngicas causadas por Aspergillus, entre elas a aspergilose pulmonar invasiva, possuem grande importância clínica principalmente quando se considera a resposta imunológica do hospedeiro a patógenos fúngicos e o aumento de pacientes com pré-disposições a patologias oportunistas. Em casos de imunossupressão do indivíduo, um diagnóstico precoce e correto são pontos cruciais

para melhorar o prognóstico do paciente. Ainda na atualidade o diagnóstico prévio das infecções causadas pelo fungo Aspergillus são complexas, visto que a sintomatologia varia de acordo com o sítio infectado, é inespecífica e possui uma semelhança a diversas outras patologias que acometem os pacientes. Apesar de existirem inúmeros métodos diagnósticos, a confirmação da doença ainda apresenta fatores limitantes e desafiadores como o longo prazo para a cultura desses organismos filamentosos. Além disso, ensaios diagnósticos como PCR e detecção de galactomanana sofrem com a baixa sensibilidade, a biópsia pulmonar e broncoscopia costumam ser de última escolha devido a gravidade dos pacientes e sua instabilidade para esses procedimentos. Tudo isso, dificultando o desfecho clínico.

Sendo assim, se faz necessário uma revisão sistemática de literatura pelos agentes de saúde visando aumentar a capacitação, com foco nas diversas formas de manifestação da doença bem como os principais fatores de risco que favorecem o acometimento da população. Evidencia-se também, a urgência em serem estabelecidos parâmetros e consensos bem definidos que corroborem para um diagnóstico mais assertivo facilitando o manejo e garantindo um tratamento adequado de acordo com a necessidade de cada paciente e sua condição clínica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Alcalá L, Muñoz P, Peláez T, Bouza E**. Aspergillus e aspergilosis**. Servicio de microbiología clínica. Madrid: Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Disponível em: http:// www.seimc.org/control/revi_Mico/asperguillus.htm.

Barnes PD, Marr KA. **Aspergillosis: spectrum of disease, diagnosis, and treatment.** Infect Dis Clin North Am. 2006;20(3):545-61, vi.

Cornillet A, Camus C, Nimubona S, et al. **Comparação das características epidemiológicas, clínicas e biológicas da aspergilose invasiva em pacientes neutropênicos e não neutropênicos: uma pesquisa de 6 anos.** *Clin infecta dis*. 2006; 43(5): 577-584.

de Repentigny L, Reiss E. **Current trends in immunodiagnosis of candidiasis and aspergillosis.** Rev Infect Dis. 1984 May-Jun;6(3):301-12.

Denning DW, Cadranel J, Beigelman C, et al. **Chronic pulmonary aspergillosis: rationale and clinical guidelines for diagnosis and management.** Eur Respir Journal 2015;47(1):45–68. doi: 10.1183/13993003.00583-2015

GARY W. Procop, DEIRDRE L. Church, GERALDINE S. Hall, WILLIAM M. Janda, ELMER W. Koneman, PAUL C. Schreckenberger, GAIL L. Woods - **Diagnóstico Microbiológico**. 7° Edição. Guanabara Koogan, 2018.

Gerson SL, Talbot GH, Hurwitz S, et al. **Granulocitopenia prolongada: o principal fator de risco para aspergilose pulmonar invasiva em pacientes com leucemia aguda.** Ann Estagiária Med 1984; 100: 345–351.

Guazzelli LS, Severo CB, Hoff LS, et al. **Aspergillus fumigatus fungus ball in the pleural cavity.** Case Series, J Bras Pneumol 2012;38(1):125–132. 4. Barberán J, Mensa J. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Rev Iberoam Micol 2014;31(4):237–41. doi: 10.1016/j.riam.2014.07.004

Hearn, V. M. 1988. **Serodiagnosis of aspergillosis**, p. 43–71. In H. Vanden Bossche, D. W. R. Mackenzie, and G. Cauwenbergh (ed.), **Aspergillus and aspergillosis.** Plenum Press, New York, N.Y.]

LASS-FLORL. Cornelia, STEIXNER. Stephan. **A mudança na epidemiologia das infecções fúngicas.** Aspectos Moleculares da Medicina, Volume 95, fevereiro de 2024.

Millon L, Grenouillet F, Legrand F, Loewert S, Bellanger AP, GbaguidiHaore H, et al. **Ribosomal and mitochondrial DNA target for realtime PCR diagnosis of invasive aspergillosis.** J Clin Microbiol. 2011 Mar;49(3):1058-63.

Pazos. C, Del Palacio. A. **Diagnóstico precoz de la aspergilosis invasora en enfermos neutropénicos mediante la detección bisemanal de galactomanano en suero com Plateia Aspergillus.** Rev Iberoam Micol 2003;20(3):99-102

Prateek Kumar, Parveen indefinido, Shabana Khatoon, Munendra Kumar, Nafis Raj, Harsha indefinido, Renu Solanki, Nikhat Manzoor, Monisha Khanna Kapur**, Análise da atividade antifúngica in vitro de Streptomyces sp. cepa 196 contra Candida albicans e Aspergillus flavus**. International Microbiology, 10.1007/s10123-024-00562-2, (2024)

Raper KB, Fennell DL. **The genus Aspergillus**. Robert E. Krieger Publishing Co. Huntington, Nueva York, 1973.

Ruhnke M, Böhme A, Buchheidt D, Donhuijsen K, Einsele H, Enzensberger R, et al; **Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO)**. Diagnosis of invasive fungal infections in hematology and oncology - guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). Ann Hematol. 2003 Oct;82 Suppl 2:S141-8.

S. Ascioglu, J. H. Rex, B. de Pauw, J. E. Bennett, J. Bille, F. Crokaert, et al., **Invasive Fungal Infections Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer; Mycoses Study Group of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Defining Opportunistic Invasive Fungal Infections in Immunocompromised Patients with Cancer and Hematopoietic Stem Cell Transplants: An International Consensus.** Clin Infect Dis, Vol. 34, 2002 Jan 1;34(1):7-14.

Stevens DA. Aspergilose. In: Goldman L, Bennett JC. **Cecil tratado de medicina interna**. 21a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2001. p.2092-94.

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