

MONITORAMENTO DA MICROBIOTA FÚNGICA ANEMÓFILA EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA

MONITORING AIRBORNE FUNGI IN THE INTENSIVE CARE UNIT AIRBORNE FUNGI IN THE HOSPITAL UNIT

Lurdeti Bastos da Silva^{1,2}, Bárbara Sandi Pozzer¹, Camila Conzati Ecker¹, Melissa Orzechowski Xavier^{1,2*}

¹Laboratório de Micologia. Faculdade de Medicina (FAMED). Universidade Federal de Rio Grande (FURG). Rio Grande, RS, Brasil.

²Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde (PPGCS). Faculdade de Medicina (FAMED). Universidade Federal de Rio Grande (FURG). Rio Grande, RS, Brasil.

*Endereço para correspondência: Rua Prof. Carlos Henrique Nogueira, 268. Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil. CEP: 96020-560. E-mail: melissaxavier@ig.com.br

RESUMO

Este estudo teve como objetivo monitorar a aeromicrobiota fúngica filamentosa da Unidade de Terapia Intensiva (UTI) de um Hospital Universitário (HU) do sul do Rio Grande do Sul, Brasil. A coleta das amostras foi realizada semanalmente durante o período de um ano, utilizando a técnica de sedimentação. O estudo contabilizou 450 amostras, das quais 60% (270/450) evidenciaram isolamento de fungos filamentosos. Destas 270 amostras positivas (858 UFCs), 88% (n=237) foram identificados como hialohifomicetos (n=669 UFCs), 41,5% (n=112) como feohifomicetos (n=181 UFCs) e 2% (n=5) como zigomicetos (n=08 UFCs). Dentre as amostras positivas para hialohifomicetos, em 40% (92/237) foram isolados fungos do gênero *Aspergillus* (n=330 UFCs), sendo *A. fumigatus* isolado em 50% (46/92) do total de amostras positivas para este gênero. O estudo comprovou a presença constante de fungos potencialmente patogênicos na aeromicrobiota da UTI Geral do HU, evidenciando, nos períodos de reforma, a presença massiva do *Aspergillus fumigatus*.

Palavras-Chave: fungos anemófilos; infecção nosocomial; doenças respiratórias; fungos filamentosos; *Aspergillus*.

ABSTRACT

This study aimed to monitor the filamentous fungal aeromicrobiota in the Intensive Care Unit (ICU) of a University Hospital (UH) from southern Rio Grande do Sul, Brazil. Samples were collected weekly during the period of one year using the sedimentation technique. A total of 450 samples were collected in the present study and 60% of them (270/450) were positive for the filamentous fungi isolation. Of these 270 positives samples (858 CFU), 88% (n=237) were identified as hialohyphomycetes (n=669 CFU), 41,5% (n=112) as pheohyphomycetes (n=181CFU) and 2% (n=5) as zygomycetes (n=08 CFU). Among the positive samples to hialohyphomycetes, in 40% (92/237), the genus *Aspergillus* (n=330CFU) were isolated, being *A. fumigatus* isolated in 50% (46/92) of the *Aspergillus* positive samples. This study confirmed the constant presence of potentially pathogenic fungi in the ICU aeromicrobiota, showing the high concentration of *Aspergillus fumigatus* in the periods of reform.

Key Words: airborne fungi; nosocomial infection; respiratory diseases; filamentous fungi; *Aspergillus*.

INTRODUÇÃO

Os fungos anemófilos se caracterizam como fungos de dispersão aérea. Sua ocorrência é influenciada por fatores

ambientais tais como: estação do ano, umidade relativa do ar, pluviometria, temperatura e pressão (1-7).

Muitos casos clínicos de asma e rinite alérgica associada a mudanças climáticas

estão intimamente relacionados à microbiota anemófila (2,5). Neste ínterim, Aspergilose Broncopulmonar Alérgica e Asma Severa com Sensibilização aos Fungos emergem como as principais síndromes clínicas decorrentes da hipersensibilização a alérgenos fúngicos (2,5,8). Tais alérgenos pertencem a várias categorias como proteases, glicosidades, componentes de produção de proteínas, proteínas de resposta ao estresse oxidativo e enzimas, substâncias capazes de causar lesão às vias aéreas. Todo este arsenal alérgeno provoca reações de hipersensibilidade que podem ser desencadeadas por múltiplos antígenos, incluindo antígenos recombinantes de diversos gêneros fúngicos (5,9,10).

Além dos quadros alérgicos, os fungos anemófilos desempenham um papel relevante como agentes de infecções oportunistas invasivas nosocomiais (11,12). Neste contexto, *Aspergillus fumigatus* se destaca como o patógeno responsável por mais de 80% das infecções fúngicas oportunistas invasivas de sítio respiratório, das quais a Aspergilose Pulmonar Invasiva (API) emerge como infecção prevalente em pacientes de UTI (11-13).

Sob a perspectiva de contribuir com as estratégias para gestão de riscos ambientais para a saúde no ambiente hospitalar este estudo teve como objetivo pesquisar a aeromicrobiota fúngica filamentosa de uma unidade de terapia intensiva como proposta de cunho preventivo de doenças respiratórias no ambiente crítico.

METODOLOGIA

O estudo se desenvolveu na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) Adulto do Hospital Universitário da Universidade Federal do Rio Grande, RS, Brasil, a qual comporta seis leitos, dispostos em uma área de 217m² atendendo, anualmente, cerca de 180 usuários pelo Sistema Único de Saúde (SUS) do Município do Rio Grande e região sul do Estado.

O monitoramento da aeromicrobiota fúngica filamentosa ocorreu semanalmente, durante o período de um ano, de março de 2011 à março de 2012, utilizando a técnica de sedimentação (*Settle Plate*) com exposição por 15 minutos de placas de Petri contendo Ágar Sabouraud dextrose acrescido de cloranfenicol (0,01mg/ml). As

placas foram dispostas a uma altura de cerca de um metro e meio do chão em cinco recintos da UTI, incluindo o expurgo destinado à lavagem de material, o expurgo destinado à eliminação de resíduos, área coletiva de leitos, posto de enfermagem e leito de isolamento. Foi distribuída uma placa por recinto, durante os períodos da manhã e tarde, totalizando 10 coletas por dia, sendo que, no período da manhã as coletas precederam a rotina diária de higienização e desinfecção de superfícies, enquanto que, no período da tarde, as amostras foram coletadas posteriormente à higienização da unidade.

As amostras coletadas foram incubadas a 25°C com observação diária do cultivo. Após sete dias, foram realizadas avaliações macro e micromorfológicas para identificação fúngica e contagem das Unidades Formadoras de Colônias (UFC). A partir das características morfológicas os fungos filamentosos foram identificados e categorizados como zigomicetos, demáceos ou hialohifomicetos. Dentre os hialohifomicetos, foram identificadas e quantificadas as colônias do gênero *Aspergillus*.

As variáveis estudadas quanto ao isolamento fúngico foram estação do ano, higienização, tipo de ventilação (ventilação natural com janelas abertas ou artificiais por ar-condicionado), áreas funcionais de assistência ao paciente e períodos de reforma e construção hospitalar em áreas contíguas a UTI. Os dados foram computados e para análise estatística dos resultados foi utilizado o teste de qui-quadrado para variáveis categóricas e Kruskal-Wallis para variáveis quantitativas, seguido da comparação múltipla LSD das médias das ordens quando cabível, a partir do programa SPSS 19.0. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa na Área da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande - CEPAS/FURG (Projeto nº404513/2010). Ata de aprovação nº 15/2010.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A investigação científica sobre a microbiota fúngica anemófilada da UTI-Geral do HU resultou em 450 amostras coletadas no período de um ano (março de 2011 a março de 2012), das quais 60% (270/450)

apresentaram resultado positivo para isolamento de fungos filamentosos viáveis. Neste estudo foi observado que as estações de outono e inverno apresentaram número significativamente maior de amostras positivas e o verão apresentou o menor número ($p < 0,001$).

Das 270 amostras positivas para fungos filamentosos, hialohifomicetos foram isolados em 88% ($n=237$), feohifomicetos em 41,5% ($n=112$) e zigomicetos em cerca de

2% ($n=5$). Fungos demáceos foram mais isolados no outono ($p < 0,001$) em períodos isentos de reforma e construção ($p=0,04$) e em períodos de ventilação artificial ($p=0,03$). O número de amostras positivas para o isolamento de hialohifomicetos foi significativamente maior em períodos isentos de reforma hospitalar ($p=0,003$), em períodos de ventilação natural ($p=0,028$) e nas estações mais frias do ano ($p < 0,001$) (Tabela 1).

Tabela 1. Número de amostras positivas (NAP) e de UFC para isolamento de fungos anemófilos na UTI-Geral, de acordo com as variáveis estudadas.

VARIÁVEIS	Total NAP (UFC)	Hialohifomicetos NAP (UFC)	Feohifomicetos NAP (UFC)	Zigomicetos NAP (UFC)
	270 (858)	237 (669)	112 (181)	5 (8)
RECINTO				
R1 (n=90)	53 ^a (167)	49 ^a (127)	23 ^a (40)	0 ^a (zero)
R2 (n=90)	56 ^a (162)	49 ^a (121)	26 ^a (41)	0 ^a (zero)
R3 (n=90)	60 ^a (236)	53 ^a (186)	26 ^a (48)	1 ^a (2)
R4 (n=90)	58 ^a (158)	48 ^a (129)	21 ^a (27)	2 ^a (2)
R5 (n=90)	43 ^a (135)	38 ^a (106)	16 ^a (25)	2 ^a (4)
VENTILAÇÃO				
Artificial (n=210)	118 ^a (321)	100 ^a (204)	61 ^a (110)	4 ^a (7)
Natural (n=240)	152 ^a (537)	137 ^b (465)	51 ^b (71)	1 ^a (1)
HIGIENIZAÇÃO				
Pré (n=225)	137 ^a (418)	121 ^a (338)	55 ^a (74)	4 ^a (6)
Pós (n=225)	133 ^a (440)	116 ^a (331)	57 ^a (107)	1 ^a (2)
ESTAÇÃO DO ANO				
Outono (n=120)	93 ^a (266)	74 ^a (162)	54 ^a (99)	3 ^a (5)
Inverno (n=130)	86 ^{ab} (365)	80 ^{ab} (312)	31 ^b (52)	1 ^a (1)
Primavera (n=100)	61 ^b (168)	55 ^b (143)	20 ^b (23)	1 ^a (2)
Verão (n=100)	30 ^c (59)	28 ^c (52)	7 ^c (7)	0 ^a (zero)
REFORMA HOSPITALAR				
Sim (n=190)	123 ^a (486)	115 ^a (432)	39 ^a (51)	2 ^a (3)
Não (n=260)	147 ^a (372)	122 ^b (237)	73 ^b (132)	3 ^a (5)

R1 expurgo (lavagem de material), R2 expurgo (eliminação de resíduos), R3 área coletiva de leitos, R4 posto de enfermagem e R5 leito de isolamento. Letras iguais correspondem a valores sem diferença significativa considerando a variável em questão e letras diferentes correspondem a valores com $p < 0,05$.

Quanto a contagem de UFCs fúngicas viáveis, foi observado um total de 858 UFCs nas 270 amostras positivas, das quais, 78% eram representadas por hialohifomicetos ($n=669$ UFC), 21% ($n=181$ UFC) por fungos demáceos e aproximadamente 1% ($n=08$ UFC) por zigomicetos. A quantidade de UFCs dos fungos filamentosos em geral

somente sofreu interferência significativa da variável sazonalidade, sendo que, cerca de 75% (631/858) das UFCs fúngicas do ambiente foram isoladas nas estações mais frias do ano ($p < 0,001$).

Comparando o grupo dos hialohifomicetos com o dos feohifomicetos, as variáveis estudadas tipo de ventilação e

reforma hospitalar assumiram influência inversa no aspecto quantitativo das amostras, representando um número de UFCs de hialohifomicetos maior nos períodos de ventilação natural (465/669) e de reforma hospitalar (432/669) enquanto que o número de UFCs de fungos demáceos foi maior em períodos de ventilação artificial (110/181) e na ausência de reforma hospitalar (132/181) (Tabela 1). Com relação à sazonalidade, a menor concentração de UFCs tanto de hialohifomicetos (52/669) quanto de fungos demáceos (07/181) foi obtida na estação de verão ($p < 0,001$) (Tabela 1).

Dentre as amostras positivas para hialohifomicetos, em cerca de 40% (92/237) foram isolados fungos do gênero *Aspergillus*,

totalizando 330 UFCs. Considerando o tipo de ventilação da unidade, o isolamento deste gênero foi representado por um número maior de amostras positivas (65%) ($p = 0,007$) e de UFCs isoladas nos períodos de ventilação natural (282/330) ($p = 0,004$). O período de reforma hospitalar representou 66% (61/92) das amostras positivas para *Aspergillus* spp. ($p < 0,001$) bem como uma quantidade significativamente mais elevada (285/330) ($p < 0,001$) de UFCs deste gênero isoladas. As estações de inverno e primavera representaram 72% (66/92) das amostras positivas, com maior número de UFCs de *Aspergillus* spp. no ambiente ($p < 0,001$) (Tabela 2).

Tabela 2. Número de amostras positivas (NAP) e de UFCs para isolamento de fungos do gênero *Aspergillus* viáveis na aeromicrobiota da UTI-Geral do HU de acordo com as variáveis estudadas (n total= 92 NAP/330 UFCs)

Variáveis	<i>Aspergillus</i> spp. (NAP=92)	<i>Aspergillus</i> spp. (UFC=330)	<i>A. fumigatus</i> (NAP=46)	<i>A. fumigatus</i> (UFC=139)
RECINTO				
R1 (n=90)	19 ^a	47 ^a	13 ^a	17 ^a
R2 (n=90)	15 ^a	54 ^a	4 ^a	4 ^b
R3 (n=90)	25 ^a	110 ^a	12 ^a	42 ^a
R4 (n=90)	21 ^a	69 ^a	10 ^a	37 ^a
R5 (n=90)	12 ^a	51 ^a	7 ^a	38 ^a
VENTILAÇÃO				
Artificial (n=210)	32 ^a	48 ^a	13 ^a	20 ^a
Natural (n=240)	59 ^b	282 ^b	33 ^b	119 ^b
HIGIENIZAÇÃO				
Pré (n=225)	44 ^a	151 ^a	20 ^a	74 ^a
Pós (n=225)	48 ^a	179 ^a	26 ^a	65 ^a
ESTAÇÃO DO ANO				
Outono (n=120)	20 ^a	29 ^a	2 ^a	3 ^a
Inverno (n=130)	37 ^b	190 ^b	15 ^b	33 ^b
Primavera (n=100)	29 ^b	105 ^b	26 ^c	100 ^c
Verão (n=100)	6 ^c	6 ^c	3 ^a	3 ^a
REFORMA HOSPITALAR				
Sim (n=190)	61 ^a	285 ^a	41 ^a	132 ^a
Não (n=260)	31 ^b	45 ^b	5 ^b	7 ^b

R1 expurgo (lavagem de material), R2 expurgo (eliminação de resíduos), R3 área coletiva de leitos, R4 posto de enfermagem e R5 leito de isolamento. Letras iguais correspondem a valores sem diferença significativa considerando a variável em questão e letras diferentes correspondem a valores com $p < 0,05$.

Aspergillus fumigatus foi isolado em 50% (46/92) do total de amostras positivas

para fungos do gênero *Aspergillus*, totalizando 139 UFC. A maior frequência de

isolamento desta espécie (57%, 26/46) ($p < 0,001$) bem como a maior quantidade de UFCs isoladas (100/139) ($p < 0,001$) ocorreu na primavera (Tabela 2). As variáveis caracterizadas como área funcional de assistência ao paciente e higienização da unidade não apresentaram influência significativa no isolamento de *A. fumigatus*. No entanto, 89% (41/46) das amostras positivas para este gênero ocorreu em períodos de reforma ($p < 0,001$), com uma quantidade significativamente maior de UFCs neste período (132/139) ($p < 0,001$). Da mesma forma, na variável tipo de ventilação 72% (33/46) das amostras positivas para *A. fumigatus* ocorreram nos períodos de ventilação natural ($p = 0,008$) apresentando um maior número de UFCs neste período (119/139) ($p = 0,007$). Dentre as demais espécies potencialmente patogênicas deste gênero isoladas, *A. nidulans* representou 17% das amostras positivas e *A. niger* 2%.

DISCUSSÃO

A relação entre os níveis de exposição a fungos anemófilos e o aumento da incidência das doenças respiratórias de etiologia fúngica em Unidade de Terapia Intensiva, alerta para a relevância destes agentes no panorama epidemiológico das doenças do trato respiratório nos serviços de atenção à saúde pública (11). Neste contexto, a proposta de monitoramento ambiental da UTI Geral do HU possibilitou a descrição parcial do perfil da aeromicrobiota fúngica local, observando a prevalência de fungos filamentosos hialinos e demáceos. A alta prevalência detectada destes fungos no ar resulta da sua ampla habilidade de produção de conídios e exploração de substratos orgânicos, assim como, da sua capacidade de disseminação pelas correntes aéreas (1, 3, 5-7,14).

Considerando a relevância clínica de tais agentes nas exacerbações alérgicas do trato respiratório (asma, rinite e sinusite) e sabendo que cerca de 50% dos pacientes sob cuidados intensivos apresentam teste cutâneo positivo para um ou mais alérgenos de fungos⁵, a exposição ambiental evidenciada no estudo aponta para o risco de desenvolvimento das afecções respiratórias alérgicas em pacientes predispostos internados nesta unidade (1, 5,8,14).

O ambiente estudado se trata de uma área crítica de acesso restrito com grande movimentação de pessoas atuando na assistência ao paciente, convivendo em um ambiente controlado, sob ventilação natural (quando o ar condicionado não está disponível) ou artificial cujos condicionadores de ar não possuem filtros de alta eficiência (*High-efficiency particulate absorption* - HEPA). Sendo assim, a maior frequência de hialohifomicetos observada dentre o total de isolados é explicada pelo fato dos fungos hialinos, principalmente do gênero *Aspergillus* se adaptarem e prevalecerem em ambientes fechados (1, 5,14).

Neste íterim, a presença massiva representada pelo gênero *Aspergillus* aponta para o risco potencial de desenvolvimento das síndromes clínicas descritas como doenças ocupacionais de hiperreatividade aos epítomos fúngicos, aos quais a equipe de profissionais está exposta, tais como: Rinossinusite Fúngica Alérgica (4,15) Aspergilose Broncopulmonar Alérgica (2,16) e Asma Severa com Sensibilização a Fungos (5,8,14). Em adição, cabe salientar a relevância dos anemófilos na epidemiologia das infecções fúngicas invasivas em pacientes imunossuprimidos, multi-invadidos e submetidos à terapia antimicrobiana de amplo espectro, quimioterápicos e corticosteroides (11-13,17).

Embora a unidade estudada não seja uma unidade que se caracterize como uma unidade de transplantes com pacientes neutropênicos, nela encontram-se internados pacientes oncológicos, pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica e aqueles acometidos da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (HIV/AIDS), considerados como o segundo grupo de risco para infecções oportunistas de cunho invasivo. Diante deste perfil é relevante considerar a estimativa de Meeserman (2007), (18) baseada em achados de necropsia, os quais evidenciam que 50% dos casos de API ocorrem em pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica, enquanto que os neutropênicos representam de 10 a 15% dos casos. Sob esta perspectiva, a prevalência do *A. fumigatus* dentre os isolados do gênero *Aspergillus* evidenciada no estudo remete ao potencial risco para Aspergilose Pulmonar Invasiva, emergente como infecção oportunista em

pacientes submetidos à terapia intensiva (11-13,16,18-20).

A área funcional de assistência ao paciente possui inter-relação com o ambiente externo por intermédio de janelas, as quais permitem a migração dos propágulos fúngicos para o interior da UTI. Esta pode ser provavelmente, a causa da prevalência de fungos hialinos nos períodos de ventilação natural (1, 2,5). Considerando que o sistema de ventilação artificial é de distribuição central e, no suprimento o ar percorre galerias chegando à unidade pelas aberturas do teto, se presume uma ampla disseminação de bioaerossóis pelas correntes aéreas, de modo que o paciente internado no leito de isolamento permanece tão exposto quanto àqueles internados na área coletiva de leitos. Entretanto, nos períodos de ventilação artificial foi observado um maior número de amostras positivas para fungos demáceos. Estes fungos se caracterizam por apresentarem macroconídios de massa molecular maior que os hialohifomicetos, permanecendo por menor tempo em suspensão aérea com deposição mais rápida na superfície, seu elevado potencial hidrofílico e taxa de crescimento lento determinam a sua prevalência em ambientes úmidos (3).

O monitoramento da microbiota anemófila descreveu a sazonalidade como fator de relevância no isolamento fúngico com características peculiares para cada gênero. Tais resultados estão em consonância com estudo prévio realizado em diversos setores deste mesmo hospital (6). Da mesma forma, de acordo com uma investigação utilizando técnica semelhante realizada por Sales et al (2011) (7) em unidade crítica hospitalar, foi observado um maior número de UFCs fúngicas viáveis no ar na estação do outono. Em contraponto, há estudos que associam as estações de primavera e verão aos quadros de exacerbação da sintomatologia respiratória relacionada à intensa proliferação de fungos no ambiente (6,21).

Sobre este aspecto, é coerente destacar que a exacerbação dos sintomas da asma possui características sazonais, frequentemente relacionadas ao clima frio e/ou devido ao aumento dos níveis de aeroalérgenos suspensos nas épocas do ano

CONCLUSÃO

em que a umidade relativa do ar é elevada e a intensidade dos ventos provoca o aumento da disseminação dos propágulos (2, 5, 8) conforme relatado em estudos sobre o acréscimo da demanda em setores de emergência para casos de asma grave com sensibilização a fungos e morte por asma (8,22).

No entanto, o fator de risco ambiental predominante para o desenvolvimento dos surtos de doenças respiratórias, principalmente API é a reforma e construção hospitalar. Nestes eventos, o aumento da concentração das partículas aéreas favorece a dispersão de bioaerossóis potencialmente patogênicos no ambiente e conseqüente disseminação dos propágulos fúngicos infectante (1, 23,24). Estes dados convergem aos resultados encontrados na presente investigação de anemófilos realizada na UTI Geral do HU-FURG, cujos isolados de *A. fumigatus*, patógeno oportunista responsável pela doença, prevaleceram significativamente nos períodos de reforma. Nestes períodos, o aumento da concentração de propágulos fúngicos no ambiente pode determinar a ocorrência de surtos nosocomiais facilitando a colonização do trato respiratório pelo *A. fumigatus* nos pacientes internados na UTI, submetidos à ventilação mecânica (23,24). A supressão do sistema mucociliar e as alterações estruturais das vias aéreas decorrentes do procedimento invasivo, somadas a imunossupressão e exposição ambiental ao patógeno, predis põem a infecção (13, 19, 20).

Considerando que a colonização ou infecção pelos propágulos fúngicos ocorre prioritariamente por via inalatória, as estratégias para a gestão de riscos têm como prioridade minimizar a exposição do paciente ao patógeno a partir do controle sistemático das condições estruturais e organizacionais da área de assistência ao paciente crítico (24,25). Para este fim, o monitoramento ambiental é preconizado e inclui contagem de partículas fúngicas dispersas por dia a partir da amostragem do ar, medições frequentes dos diferenciais da pressão de ventilação e monitoramento de casos clínicos de aspergilose e outras infecções fúngicas invasivas para identificar tendências na suspeita de surtos (26).

O estudo comprovou a presença constante de fungos potencialmente

patogênicos na aeromicrobiota da UTI Geral do HU, demonstrando a prevalência de fungos filamentosos hialinos e demáceos e consequente exposição dos pacientes e

equipe funcional, evidenciando, nos períodos de reforma, a presença massiva do *Aspergillus fumigatus*.

REFERÊNCIAS

- (1) Boechat, J.L.; Rios, J.L. Poluição de Ambientes Internos. **Revista Brasileira de Alergologia e Imunopatologia**, São Paulo, v. 34, n. 3, p. 83-89, jul. 2011.
- (2) Denning, D.W.; O'Driscoll, B.R.; Hogaboam, C.M.; Bowyer, P.; Niven, R.M. The link between fungi and severe asthma: a summary of the evidence. **European Respiratory Journal**, Suíça, n.27, p. 615–626, mar. 2006.
- (3) Flores, L.H.; Onofre, S.B. Determinação da Presença de Fungos Anemófilos e Leveduras em Unidade de Saúde da Cidade de Francisco Beltrão. **Revista de Saúde e Biologia**, Paraná, v.5, n.2, p.22-26, jul/dez. 2010.
- (4) Glass, D.; Amedee, R.G. Allergic Fungal Rhinosinusitis: A Review. **The Ochsner Journal**, New Orleans LA, n.11, p. 271–275, 2011.
- (5) Knutsen, A.P.; Bush, R.K.; Demain, J.G.; Denning, D.W.; F.R.C.P.; F.Med.Sci.; Dixit, A. et al. Fungi and Allergic Lower Respiratory Tract Diseases. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, Canadá, v.129, n.2, p. 280-291, fev.2012.
- (6) Lobato, R.C.; Vargas, V.S.; Silveira, E.S. Sazonalidade e Prevalência de Fungos Anemófilos em Ambiente Hospitalar no Sul do Rio Grande do Sul. **Revista da Faculdade de Ciências Médica de Sorocaba, São Paulo**, v. 11, n. 2, p. 21 – 28, jul.2009.
- (7) Sales, E.; Sales, E.M.L.; Dias, L.F.; Costa, F.E.C.; Loyola, A.B.A.T. Micota no ar da unidade de terapia intensiva e centro cirúrgico de um hospital universitário. **Bioikos**, Campinas, v. 25, n 2, p.109-115, jul/dez. 2011.
- (8) O'Driscoll, R.B.; Hopkinson, L.; Denning, D.W. Mold sensitisation allergy is common amongst patients with severe asthma requiring multiple hospital admissions. **BMC Pulmonary Medicine**, Austrália, v. 5, n. 4, fev. 2005.
- (9) Farnell, E., Rousseau K.; Thornton, D.J.; Bowyer, P.; Herrick, S.E. Expression and secretion of *Aspergillus fumigatus* proteases are regulated in response to different protein substrates. **Fungal Biology**, Inglaterra, v.116, n. 9, p. 1003–1012, set. 2012.
- (10) Reyes, H.R.; Orozco, A.R.R. Alérgenos fúngicos: importancia de la estandarización de extractos de hongos y su aplicación en la práctica clínica. **Revista Alergia México**, Estado do México, v. 53, n. 4, p.144-9, jul/ago. 2006.
- (11) Garnacho-Montero, J.; Olaechea, P.; Alvarez-Lerma, F.; Alvarez-Rocha, L.; Blanquer, J.; Galván, B. et al. Epidemiology, diagnosis and treatment of fungal respiratory infections in the critically ill patient. **Revista Española de Quimioterapia**, Barcelona, v.26, n. 2, p. 173-188, jun. 2013.
- (12) Montagna, M.T.; De Giglio, O.; Napoli, C.; Lovero, G.; Caggiano, G.; Delia, M. et al. Invasive Fungal Infections in Patients with Hematologic Malignancies (Aurora Project): Lights and Shadows During 18-Months Surveillance. **Internal Journal of Molecular Sciences**, Suíça n.13, p. 774-787, jan. 2012.
- (13) Dutkiewicz, R.; Hage, C.A. *Aspergillus* Infections in Critically ill Patients. **Proceedings of the American Thoracic Society**, Indiana, n. 7, p. 204-209, mai. 2010.
- (14) Black, P.N.; Udy, A.A.; Brodie, S.M. Sensitivity to fungal allergens is a risk factor for life-threatening asthma. **Allergy**, Alemanha. v. 55, n. 5, p. 501-504, mai. 2000.
- (15) Dall'igna, C.; Palombini, B.C.; Anselmi, F.; Araújo, E.; Dall'igna, D.P. Rinossinusite fúngica em pacientes com infecção nasossinusal crônica. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, Rio de Janeiro, v, 71, n. 6, p. 712-20, nov./dez.2005.
- (16) Panjabi, C.; Shah, A. Allergic *Aspergillus* sinusitis and its association with allergic bronchopulmonary aspergillosis. **Asia Pacific. Allergy**, Coreia, n. 1, p. 130-137, out. 2011.

- (17) Borghi, E.; Morace, G. Fungal Infection in ICU Patients: epidemiology and the role of Infection. **Minerva Anestesiologica**, Roma, Italia, v. 76, n.11,p. 950-956, nov. 2010.
- (18) MEERSSEMAN W.; LAGROU K.; MAERTENS J.; WIJNGAERDEN E. Invasive Aspergillosis in the Intensive Care Unit. **Clinical. Infectious Diseases**.,EUA, n. 45, p. 205-216, jul. 2007.
- (19) Garnacho-Montero, J.; Amaya-Villar, R.; Ortiz-Leyba, C.; León, C.; Álvarez-Lerma, F.; Nolla-Salas, J. et al. Isolation of *Aspergillus* spp. from the respiratory tract in critically ill patients: risk factors, clinical presentation and outcome. **Critical Care**, Bruxelas, v.9, n. 3, p. 191-199, mar. 2005.
- (20) Vandewoude, K.H.; Blot, S.I.; Depuydt, P.; Benoit, D.; Temmerman, W.; Colardyn, F. et al. Relevance of *Aspergillus* isolation from Respiratory Tract Samples in Critically ill Patients. **Critical Care**, Bruxelas, v. 10, n. 1, p. 1-10, fev. 2006.
- (21) Valença, L.M.; Restivo, P.C.N.; Nunes, M.S. Variação sazonal nos atendimentos de emergência por asma em Gama, Distrito Federal. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, São Paulo, v. 32, n. 4, p. 284-9. Jul./ago. 2006.
- (22) Targonski, P.V.; Persky, V.W.; Ramekrishnan, V. Effect of environmental molds o risk of death from asthma during the pollen season. **Journal of Allergy and. Clinical Immunology**, Canadá, v.95, n. 5, p. 955-961,mai.1995.
- (23) Brasil. Ministério da Saúde. Segurança do Paciente em Serviços de Saúde: Limpeza e Desinfecção de Superfícies/Agência Nacional de Vigilância Sanitária. – Brasil - Brasília: Anvisa, 2010, pgs 15-28. Disponível em; http://www2.rio.rj.gov.br/vigilanciasanitaria/manuais/manual_seguranc. Acesso em 12 de jan. 2013.
- (24) Partridge-Hinckley, K.; Liddell, G.M.; Almyroudis, N.G.; Segal, B.H. Infection Control Measures to Prevent Invasive Mould Diseases in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. **Mycopathology**., New York, EUA, n.168, p. 329–337, dez. 2009.
- (25) Tomblyn, M.; Chiller, T.; Einsele, H.; Gress, R.; Sepkowitz, K.; Storek, J. et al. Guidelines for Preventing Infectious Complications among Hematopoietic Cell Transplant Recipients: A Global Perspective. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**,New jersey, EUA, v.15, n. 10, p. 1143–1238, out. 2009.
- (26) Chang, C.C.; Athan, E.; Morrissey, C.O.; Slavin, M. A. Preventing invasive fungal infection during hospital building works. **Internal Medicine Journal**.,Australia, n. 38, p. 538–541, jun, 2008.

Enviado: 22/10/2015
 Revisado: 19/11/2015
 Aceito: 20/04/2016