



Universidade Federal de Pernambuco
Centro de Biociências

ECLESIASTES GEAN DA SILVA

**PERSPECTIVAS SOBRE O DESENVOLVIMENTO DE
VACINAS E IMUNOTERAPIAS PARA DOENÇAS CAUSADAS
POR FUNGOS DE IMPORTÂNCIA MÉDICA**

Recife
2025

ECLESIASTES GEAN DA SILVA

**PERSPECTIVAS SOBRE O DESENVOLVIMENTO DE
VACINAS E IMUNOTERAPIAS PARA DOENÇAS CAUSADAS
POR FUNGOS DE IMPORTÂNCIA MÉDICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Biomedicina da Universidade Federal de Pernambuco, como pré-requisito à obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Dr. Anna Jéssica Duarte Silva
Co-orientador: Dr Antonio Carlos de Freitas

Recife
2025

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Silva, Eclesiastes Gean da.

Perspectivas sobre o desenvolvimento de vacinas e imunoterapias para
doenças causadas por fungos de importância médica / Eclesiastes Gean da Silva.
- Recife, 2025.

64 p. : il., tab.

Orientador(a): Anna Jéssica Duarte Silva

Coorientador(a): Antonio Carlos de Freitas

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de
Pernambuco, Centro de Biociências, Biomedicina, 2025.

Inclui referências.

1. Fungos patogênicos. 2. Infecção Fúngica. 3. Imunoterapia. 4. Vacina
Antifúngica. I. Silva , Anna Jéssica Duarte. (Orientação). II. Freitas , Antonio
Carlos de. (Coorientação). IV. Título.

610 CDD (22.ed.)

ECLESIASTES GEAN DA SILVA

**PERSPECTIVAS SOBRE O DESENVOLVIMENTO DE
VACINAS E IMUNOTERAPIAS PARA DOENÇAS CAUSADAS
POR FUNGOS DE IMPORTÂNCIA MÉDICA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de
Graduação em Biomedicina da
Universidade Federal de
Pernambuco, como pré-requisito à
obtenção do título de Bacharel em
Biomedicina.

Aprovada em: 01/04/2025

BANCA EXAMINADORA

Orientador: Prof. Dra. Anna Jéssica Duarte Silva
Laboratório de Estudos Moleculares e Terapia Experimental (LEMTE)- UFPE

Co-Orientador: Prof. Dr. Antonio Carlos de Freitas
Laboratório de Estudos Moleculares e Terapia Experimental (LEMTE)- UFPE

Prof. Dra. Larissa Silva de Macêdo
Laboratório de Estudos Moleculares e Terapia Experimental (LEMTE)- UFPE

Dra. Carla Rejane Sousa de Lira

Dedico este trabalho a todos aqueles que enfrentam ou enfrentaram infecções fúngicas graves, que este trabalho possa representar um pequeno passo na busca por tratamentos mais eficazes e acessíveis.

SILVA, Ecclesiastes Gean. **Perspectivas sobre o desenvolvimento de vacinas e imunoterapias para doenças causadas por fungos de importância médica.** 2025. 64 páginas. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2025.

RESUMO

As infecções fúngicas representam um crescente desafio à saúde pública global, especialmente entre indivíduos imunocomprometidos, pacientes internados em unidades de terapia intensiva, submetidos a tratamentos quimioterápicos ou a transplantes de órgãos. Em resposta a essa preocupação, a Organização Mundial da Saúde (OMS) publicou sua primeira lista de patógenos fúngicos prioritários, visando destacar sua importância para a saúde pública e incentivar investimentos em pesquisa e desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas. Estima-se que ocorram cerca de 150 milhões de infecções fúngicas graves anualmente, resultando em aproximadamente 1,7 milhão de óbitos. No Brasil, aproximadamente 3,8 milhões de pessoas são afetadas por essas doenças. Os principais fungos de importância médica incluem *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Paracoccidioides* spp., *Sporothrix* spp., *Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans* e *Candida auris*. Atualmente, o tratamento das infecções fúngicas sistêmicas é limitado a quatro classes principais de antifúngicos: azóis, equinocandinas, pirimidinas e polienos, que estão associados a efeitos adversos significativos, tratamentos prolongados e crescente resistência fúngica. Diante desse cenário, a busca por novas estratégias, como imunoterapias e vacinas, tem se mostrado promissora na modulação da resposta imune contra infecções, contribuindo para a prevenção de milhões de mortes anualmente e impactando positivamente a economia da saúde. Nesse contexto, este estudo tem como objetivo realizar uma revisão integrativa sobre o desenvolvimento de vacinas e imunoterapias para o tratamento e prevenção de infecções fúngicas de relevância médica. A pesquisa foi realizada por meio de um levantamento bibliográfico nas bases de dados PubMed, ScienceDirect e SciELO usando os descritores: "immunotherapy", "vaccine", "Fungal Infections" e "Fungal diseases" combinados com o operador booleano "AND". Foram selecionadas publicações disponíveis nos idiomas inglês ou português (Brasil) abrangendo estudos publicados entre os anos de 2019 e 2024, totalizando 48 artigos utilizados na realização do estudo. Embora ainda em fase pré-clínica, os resultados promissores das vacinas discutidas indicam potencial para avançar em pesquisas e, futuramente, serem aprovadas para uso humano. O estudo também revelou que a falta de investimentos específicos e a escassez de programas de pesquisa voltados para infecções fúngicas no Brasil e em muitos outros países dificultam o avanço desses estudos que possuem boas perspectivas futuras. Nesse contexto, a implementação de vacinas e imunoterapias representa uma esperança para mitigar os impactos das infecções fúngicas, exigindo colaboração entre governos, instituições de pesquisa e profissionais da saúde. Este trabalho contribui para a discussão sobre o desenvolvimento de vacinas e imunoterapias para doenças fúngicas, destacando possibilidades que podem ser aprimoradas e estudadas mais profundamente. Além disso, identifica lacunas existentes na literatura, evidenciando a necessidade de estudos específicos para determinados fungos que ainda carecem de atenção científica.

Palavras-chave: Fungos patogênicos. Infecção Fúngica. Imunoterapia. Vacina Antifúngica

SILVA, Ecclesiastes Gean. **Perspectives on the development of vaccines and immunotherapy for diseases caused by medically important fungi** subtítulo na língua estrangeira. Ano de Realização. 64 páginas. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2025..

ABSTRACT

Fungal infections represent an escalating global public health challenge, particularly among immunocompromised individuals, patients in intensive care units, those undergoing chemotherapy, and organ transplant recipients. In response to this concern, the World Health Organization (WHO) published its first-ever list of priority fungal pathogens in October 2022, aiming to highlight their significance to public health and to encourage investments in research and the development of new therapeutic approaches. It is estimated that over 150 million severe fungal infections occur annually worldwide, resulting in approximately 1.7 million deaths. In Brazil, about 3.8 million people are affected by these diseases. The primary medically significant fungi include *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Paracoccidioides* spp., *Sporothrix* spp., *Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans*, and *Candida auris*. Currently, the treatment of systemic fungal infections is limited to four main classes of antifungal agents: azoles, echinocandins, pyrimidines, and polyenes. These medications are associated with significant adverse effects, prolonged treatment durations, and increasing fungal resistance. Given this scenario, the pursuit of new therapeutic strategies, such as immunotherapies and vaccines, has shown promise in modulating the immune response against infections, contributing to the prevention of millions of deaths annually and positively impacting healthcare economics. In this context, this study aims to conduct an integrative review on the development of vaccines and immunotherapies for the treatment and prevention of medically relevant fungal infections. The research was carried out through a bibliographic survey in the PubMed, ScienceDirect, and SciELO databases using the descriptors: "immunotherapy," "vaccine," "fungal infections," and "fungal diseases," combined with the Boolean operator "AND." Publications available in English or Portuguese (Brazil) were selected, encompassing studies published between 2019 and 2024. Although still in the preclinical phase, the promising results of the discussed vaccines indicate potential for advancing research and, in the future, being approved for human use. The study also revealed that the lack of specific investments and the scarcity of research programs focused on fungal infections in Brazil and many other countries hinder the progress of these studies, which have good future prospects. In this context, the implementation of vaccines and immunotherapies represents hope for mitigating the impacts of fungal infections, requiring collaboration among governments, research institutions, and healthcare professionals. This work contributes to the discussion on the development of vaccines and immunotherapies for fungal diseases, highlighting possibilities that can be further refined and studied. Additionally, it identifies existing research gaps, emphasizing the need for specific studies on certain fungi that still lack scientific attention.

Key words: Pathogenic Fungi. Fungal Infection. Immunotherapy. Anti-Fungal Vaccine.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Patogênese da aspergilose conforme estado imunológico	15
Figura 2 – Invasão tecidual da <i>Candida albicans</i> (C.P. Robin) Berkhout	17
Figura 3 – Ciclo de infecção do <i>Cryptococcus neoformans</i> (San Felice) Vuill.	22
Figura 4 – Ciclo de infecção do <i>Histoplasma capsulatum</i> Darling	26
Figura 5 – Vias de transmissão da Esporotricose	30
Figura 6 – Fluxograma das etapas da metodologia da revisão	38
Figura 7 – Fluxograma das etapas da metodologia da revisão	39
Figura 8 – Vacina CHO-rPb27	48

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Vacinas em desenvolvimento para fungos de importância médica	49
Quadro 2 – Imunoterapias direcionadas para seus respectivos fungos	54

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	10
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	12
2.1	FUNGOS DE IMPORTÂNCIA MÉDICA	12
2.1.1	<i>Aspergillus fumigatus</i> Fresen.	13
2.1.2	<i>Candida albicans</i> (C.P. Robin) Berkhout	16
2.1.3	<i>Candida auris</i> Satoh & Makimura	19
2.1.4	<i>Cryptococcus neoformans</i> (San Felice) Vuill.	21
2.1.5	<i>Histoplasma capsulatum</i> Darling	24
2.1.6	<i>Paracoccidioides spp.</i>	27
2.1.7	<i>Sporothrix spp.</i>	29
2.2	VACINAS PARA PREVENÇÃO DE INFECÇÕES	32
2.3	IMUNOTERAPIAS PARA INFECÇÕES	33
3	OBJETIVOS	35
3	OBJETIVO GERAL	35
3	OBJETIVO ESPECÍFICO	35
4	METODOLOGIA	36
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	38
6	CONCLUSÃO	55
	REFERÊNCIAS	56

1 INTRODUÇÃO

As doenças infecciosas estão entre as principais causas de morte e morbidade no mundo. As infecções fúngicas, em particular, têm se tornado um problema crescente de saúde pública global (WHO, 2022). Os grupos mais afetados incluem indivíduos com condições de saúde preexistentes ou com sistema imunológico debilitado, como pessoas com tuberculose, Vírus da imunodeficiência humana (HIV), diabetes mellitus, doença pulmonar crônica, pacientes internados em Unidades de Terapia Intensiva (UTIs), usuários de imunossupressores, além de pacientes em tratamento quimioterápico ou que passaram por transplantes de órgãos (Silva, 2010). O crescimento de grupos de risco, como indivíduos com doenças hepáticas, renais ou infecções respiratórias virais, tem aumentado a incidência de infecções fúngicas. Durante a pandemia de SARS-CoV-2, observou-se um aumento preocupante desses casos, com destaque para aspergilose, mucormicose e candidemia, que apresentaram altas taxas de mortalidade, chegando a 80% na aspergilose (WHO, 2022).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) elaborou sua primeira lista de patógenos fúngicos prioritários para destacar a importância dessas infecções e estimular ações como vigilância, fortalecimento laboratorial, investimentos em pesquisa e enfrentamento da resistência fúngica (WHO, 2022). Estima-se que, anualmente, ocorram 150 milhões de infecções fúngicas graves no mundo, resultando em aproximadamente 1,7 milhão de mortes por ano (Kainz *et al.*, 2020). No Brasil, esses números alarmantes persistem, com estudos estimando que cerca de 3,8 milhões de indivíduos são afetados por infecções fúngicas graves (Giacomazzi *et al.*, 2016).

O tratamento das infecções fúngicas sistêmicas utiliza quatro classes principais de antifúngicos: azóis, equinocandinas, pirimidinas e polienos. Embora eficazes, esses medicamentos estão associados a efeitos adversos, exigem tratamentos prolongados e, em casos mais graves ou resistentes, requerem o uso de fármacos de segunda linha, que apresentam maior toxicidade e custo elevado. Alternativas para tratamento e prevenção, como imunoterapias e vacinas, ainda não estão disponíveis para uso clínico contra essas infecções fúngicas (WHO, 2022).

No entanto, as dificuldades no manejo dessas doenças não se restringem aos aspectos terapêuticos, estendendo-se também a questões estruturais, diagnósticas

e de investimento em saúde pública. Essas infecções fúngicas ganham vantagem devido a diagnósticos tardios, limitações na diversidade de fármacos disponíveis, seus efeitos colaterais, tratamentos prolongados e o alto custo necessário para o manejo dessas doenças (Rodrigues & Albuquerque, 2018). No Brasil, esses desafios são agravados pela conjuntura socioeconômica atual, que impacta na falta de acesso ou no alto custo dos tratamentos (Giacomazzi *et al.*, 2016). Em meio a esse cenário, apenas a esporotricose humana foi incluída na Lista Nacional de Notificação Compulsória (Brasil, 2025). Já a infecção por *Candida auris*, embora não integre formalmente essa lista, deve ser notificada obrigatoriamente por se tratar de uma ameaça grave à saúde pública (ANVISA, 2020). Mesmo diante dessas iniciativas pontuais, as micoses, de modo geral, ainda carecem de programas nacionais específicos de financiamento para pesquisa e inovação, o que limita os avanços no enfrentamento dessas doenças (Giacomazzi *et al.*, 2016).

Esses fatores reforçam a necessidade de novas estratégias preventivas e terapêuticas tornando-se essenciais para conter o avanço dessas doenças. As abordagens vacinais representam uma estratégia valiosa para o controle de doenças infecciosas, prevenindo cerca de 2 milhões de mortes anualmente, o que impacta positivamente a saúde pública, tanto em termos econômicos quanto na interrupção da transmissão de doenças, além de poderem contribuir para a erradicação dessas enfermidades (Chechi *et al.*, 2023). Além disso, destaca-se a imunoterapia como uma forte aliada na inovação terapêutica, sendo uma estratégia de modulação da resposta imunológica. Essa abordagem tem sido utilizada no tratamento de cânceres, infecções, doenças autoimunes e até mesmo para o alívio de sintomas (Dahri *et al.*, 2023).

Portanto, a imunoterapia e as vacinas se apresentam como intervenções promissoras no desenvolvimento de soluções que abordam as problemáticas identificadas na literatura (Giacomazzi *et al.*, 2016). Nesse contexto este estudo consiste em uma revisão integrativa com o objetivo de reunir informações sobre o desenvolvimento de vacinas e imunoterapias para fungos de importância médica, destacando-se *Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans*, *Candida auris*, *Cryptococcus neoformans*, *Paracoccidioides spp.*, *Histoplasma capsulatum* e *Sporothrix spp.*

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 FUNGOS DE IMPORTÂNCIA MÉDICA

Os fungos de importância médica são aqueles com potencial patogênico, podendo acometer indivíduos saudáveis ou imunocomprometidos. Esses fungos possuem três mecanismos principais para causar doenças: respostas imunes inapropriadas, produção de toxinas e micoses. Alguns fungos desencadeiam uma resposta imune de caráter alérgico em indivíduos ao entrarem em contato com seus antígenos. A produção de toxinas também é uma característica de certos fungos, os quais são capazes de produzir micotoxinas que podem causar doenças hepáticas (Madigan *et al.*, 2016). As micoses são infecções causadas por fungos e podem ser classificadas em superficiais, subcutâneas e sistêmicas. As micoses superficiais afetam as camadas mais externas da pele, enquanto as subcutâneas comprometem regiões mais profundas. Já as micoses sistêmicas, consideradas as mais graves, podem afetar múltiplos órgãos e causar complicações severas (Madigan *et al.*, 2016).

A lista de patógenos fúngicos prioritários elaborada pela OMS classificou 19 fungos em grupos de prioridade crítica, alta e média, com base em critérios como impacto na saúde pública, resistência antifúngica, mortalidade, incidência anual e morbidade. No grupo de ameaça crítica, foram incluídos quatro patógenos de destaque: *Cryptococcus neoformans*, *Candida auris*, *Aspergillus fumigatus* e *Candida albicans*, os quais foram alguns dos focos principais nessa revisão devido à sua relevância mundial (WHO, 2022). No Brasil, o Ministério da Saúde não possui dados epidemiológicos consolidados sobre micoses endêmicas (Brasil, 2023). Em 2020, foi iniciada a elaboração de um sistema nacional de vigilância e controle dessas doenças, com o objetivo de aprimorar o monitoramento e a resposta às infecções fúngicas. Como parte dessa iniciativa, foi criada a plataforma virtual “Micosis”, destinada à notificação de casos e à solicitação de antifúngicos utilizados no tratamento das micoses endêmicas e oportunistas. A implantação da plataforma ainda está em fase de desenvolvimento, sendo prevista a consolidação da vigilância em todas as unidades federativas até o ano de 2027 (BRASIL, 2024). No entanto, por meio de informações do Sistema de Internações Hospitalares do Sistema Único de Saúde, da análise de séries de casos e do estudo de isolados de coleções para

pesquisa, foi determinado que aspergilose, candidíase sistêmica, coccidioidomicose, criptococose, cromoblastomicose, esporotricose humana, feo-hifomicose, fusariose, histoplasmoses, micetomas, mucormicose e paracoccidioidomicose são as micoses endêmicas no território nacional (Brasil, 2023). Neste trabalho, foi dado destaque a alguns dos fungos responsáveis por essas doenças: *Sporothrix spp.*, *Histoplasma capsulatum* e *Paracoccidioides spp.*.

Através de estudos, existem informações que reafirmam o que foi expresso pelo Ministério da Saúde, no qual é exposto que, no Brasil, a esporotricose, causada pelo *Sporothrix spp.*, tornou-se uma doença emergente nas últimas duas décadas, com algumas cepas demonstrando resistência aos tratamentos com anfotericina B e itraconazol (Gremião *et al.*, 2017). *Paracoccidioides spp.*, causadora da paracoccidioidomicose, é considerada uma micose sistêmica endêmica da América Latina, sendo o Brasil um dos países com o maior número de registros de casos (González & Hernández, 2016). Já a histoplasmoses, causada pelo fungo dimórfico *Histoplasma capsulatum*, é endêmica no Brasil, com maior prevalência nas regiões Nordeste, Centro-Oeste, Sudeste e Sul (Almeida *et al.*, 2019). Diante disso, serão apresentadas informações a respeito desses fungos, incluindo características básicas, formas clínicas, epidemiologia, patogênese, tratamento e diagnóstico.

2.1.1 *Aspergillus fumigatus* Fresen.

O fungo do gênero *Aspergillus* é composto por aproximadamente 300 espécies, sendo fungos saprófitos e ubíquos, ou seja, podem estar presentes no ar, no solo e na matéria orgânica. Eles têm a capacidade de produzir milhares de conídios, que são transportados pelo ar e através da mucosa nasal podem atingir os alvéolos pulmonares, sendo essa a principal via de penetração. Dentre as diversas espécies, a mais patogênica, responsável por cerca de 90% dos casos de aspergilose, é o *Aspergillus fumigatus* Fresen. (Latgé, 1999). O *A. fumigatus* apresenta características morfológicas de conídios equinulados, além de reprodução tanto assexuada quanto sexuada, produzindo conídios hidrofóbicos e ascósporos. Possui uma taxa de crescimento rápida, e sua parede celular é composta por β -glucanos, quitina e galactomanana (Wassano *et al.*, 2020).

Pesquisas indicam que centenas de conídios de *Aspergillus fumigatus* são inalados diariamente pelos humanos, porém, normalmente, são eliminados por uma resposta imune competente do organismo (Latgé, 1999). Por muito tempo, o *A.*

fumigatus foi considerado um fraco patógeno. No entanto, com o aumento do número de pacientes imunossuprimidos, as infecções por aspergilose invasiva grave e fatal têm se tornado cada vez mais frequentes, consolidando-se como uma das infecções fúngicas mais comuns no mundo (Latgé & Chamilos, 2019).

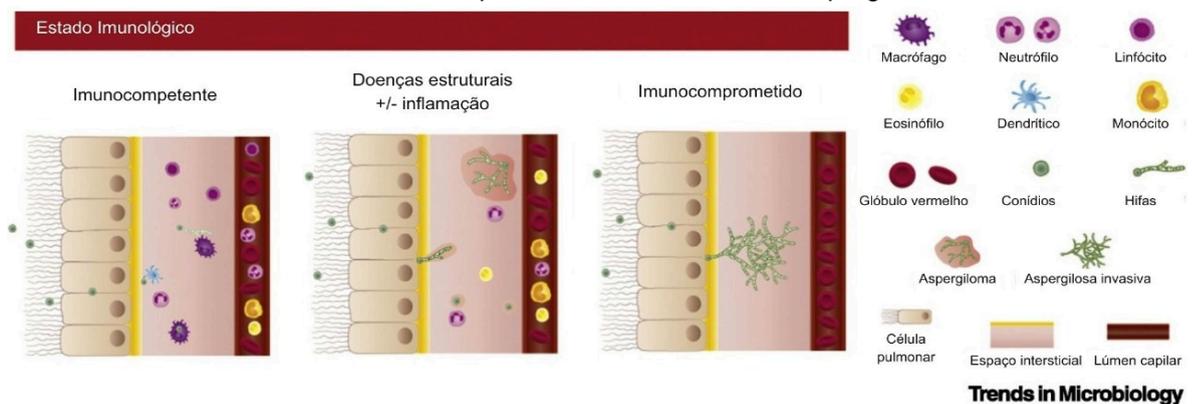
O *Aspergillus* tem como principal porta de entrada o trato respiratório, embora também possa ocorrer em outras regiões do corpo, como olhos, pele, rins e peritônio, embora esses casos sejam menos frequentes (Latgé, 1999). As doenças pulmonares causadas pelo *Aspergillus fumigatus* são classificadas de acordo com a região do trato respiratório afetada e a extensão da invasão micelial do fungo, sendo esses fatores influenciados pelo estado imunológico do paciente (Brasil, 2023). As principais formas clínicas são: aspergilose broncopulmonar alérgica, aspergiloma, aspergilose pulmonar necrotizante crônica e aspergilose invasiva (Brasil, 2023).

A aspergilose broncopulmonar alérgica ocorre mais frequentemente em pacientes com fibrose cística e asma, afetando cerca de 1 a 2% dos asmáticos e 7 a 35% dos pacientes com fibrose cística (Latgé & Chamilos, 2019). Ela manifesta-se como uma asma brônquica com infiltrado pulmonar transitório, podendo evoluir para fibrose pulmonar. O aspergiloma ocorre devido à formação de uma massa fúngica nos pulmões, sendo mais frequente em indivíduos com doenças pulmonares cavitantes como na tuberculose, afetando de 10 a 15% dos pacientes. Foi analisado que o aspergiloma também pode surgir como consequência de lesões pulmonares causadas pela aspergilose invasiva (Latgé, 1999). A aspergilose pulmonar necrotizante crônica, também conhecida como aspergilose semi-invasiva, tende a ocorrer em pacientes com imunossupressão leve e caracteriza-se por um processo destrutivo do pulmão (Silva *et al.*, 2009). A forma mais grave da doença é a aspergilose invasiva, uma das principais causas de mortalidade em pacientes hematológicos. A incidência média é de 5 a 25% em pacientes com leucemia aguda, 5 a 10% em pacientes pós-transplante de medula óssea alogênico e 0,5 a 5% em pacientes submetidos à quimioterapia hematológica, transplante de medula óssea autólogo e transplante de órgãos sólidos (Latgé, 1999). A aspergilose invasiva afeta principalmente pacientes imunocomprometidos e pode se disseminar para diversos órgãos, incluindo rins, fígado, coração e cérebro (Brasil, 2023).

Como ilustrado na figura 1, a patogênese da aspergilose causada pelo *Aspergillus fumigatus* se inicia pela inalação dos conídios, que se depositam nos alvéolos. Em um paciente saudável, parte desses conídios é removida pela

depuração mucociliar, enquanto outra parte é combatida pelos macrófagos alveolares (Dagenais & Keller, 2009). No entanto, em pacientes imunodeficientes, esse processo patogênico ainda está em estudo. As informações existentes indicam que *A. fumigatus* possui a hidrofobina conidial, que mascara os padrões moleculares associados ao patógeno na parede celular, permitindo que ele escape da resposta imune inata do organismo. Além disso, o fungo tem a capacidade de produzir o pigmento melanina, que impede a acidificação do ambiente durante o processo de fagocitose (Wassano *et al.*, 2020).

Figura 1: Patogênese da aspergilose conforme estado imunológico. O indivíduo imunocompetente elimina os conídios com uma resposta imune eficaz através de células como macrófagos, neutrófilos e outras células imunes representadas. Indivíduos com doenças pulmonares estruturais e/ou inflamação favorecem a persistência do fungo e a formação de aspergilomas. Indivíduos imunocomprometidos apresentam baixa resposta imune permitindo a germinação dos conídios e a invasão tecidual pelas hifas, resultando em aspergilose invasiva.



Fonte: Adaptado de Wassano *et al.*, 2020.

Segundo a OMS, a aspergilose invasiva, causada pelo *Aspergillus fumigatus*, é considerada a forma mais preocupante da doença, devido às altas taxas de mortalidade, especialmente quando há resistência aos antifúngicos azólicos. A mortalidade varia entre 47% e 88%, podendo alcançar 100% em alguns estudos. O tempo de internação hospitalar pode variar de 21 a 532 dias, e há uma tendência crescente de resistência aos azóis nas infecções por *A. fumigatus*. Por esse motivo, o *A. fumigatus* foi incluído na lista de patógenos fúngicos prioritários como ameaça crítica (WHO, 2022).

A aspergilose apresenta sintomas clínicos inespecíficos, como tosse persistente (com ou sem presença de sangue ou secreção), dificuldade para respirar, febre acima de 38°C, dor no peito, perda de peso e mal-estar, o que dificulta

sua identificação prévia (Brasil, 2023). A maioria das formas clínicas da aspergilose pulmonar possui difícil diagnóstico, sendo necessária uma investigação detalhada para confirmação. O diagnóstico laboratorial é baseado na detecção do fungo em amostras de secreção ou tecido, sorologia e histopatologia, além de exames complementares, como imagem, bioquímicos e hemograma (Brasil, 2023).

Segundo o Ministério da Saúde, o tratamento da aspergilose varia conforme a forma clínica e a disponibilidade dos medicamentos na unidade de saúde. São indicados antifúngicos como itraconazol, fluconazol, voriconazol, posaconazol, caspofungina, micafungina ou formulações de anfotericina B. A solicitação desses antifúngicos deve ser baseada em um diagnóstico laboratorial recente, acompanhado do teste sorológico para HIV (Vírus da Imunodeficiência Humana). O processo terapêutico deve incluir, obrigatoriamente, o uso de antifúngicos, medidas para melhorar as condições gerais do paciente, tratamento de comorbidades, aplicação de critérios de cura e acompanhamento pós-terapia (Brasil, 2023).

A respeito do diagnóstico e tratamento, a OMS destaca a baixa acessibilidade e disponibilidade de antifúngicos, em que países de baixa e média renda, o acesso a esses medicamentos é limitado, dificultando o tratamento adequado (WHO, 2022). No Brasil, a aspergilose é classificada como uma micose endêmica. Entretanto, não há dados epidemiológicos precisos sobre sua ocorrência e magnitude no país (Brasil, 2023).

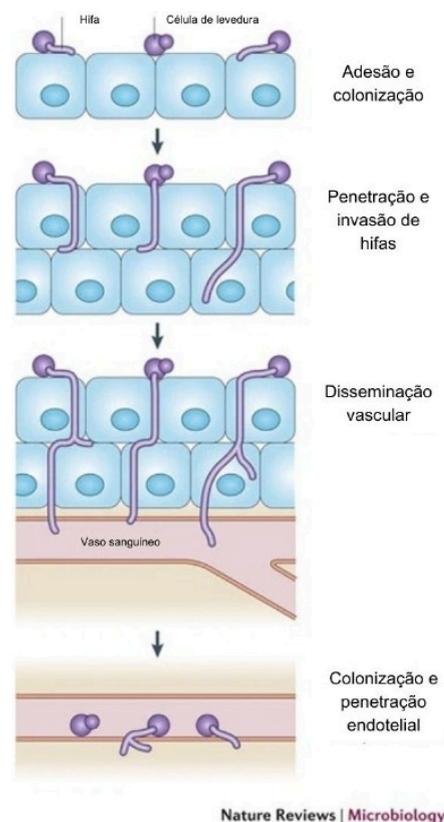
2.1.2 *Candida albicans* (C.P. Robin) Berkhout

A *Candida* é um gênero de leveduras que fazem parte da microbiota humana e também estão presentes em outros mamíferos, com elevada prevalência como comensais do trato gastrointestinal. Além disso, podem ser encontradas na mucosa vaginal, na pele e na mucosa do trato respiratório. Nessas situações, a *Candida* não causa doença ao hospedeiro, desde que seu sistema imunológico competente (Oliveira, 2014). Em contrapartida, a candidíase é considerada uma das infecções hospitalares mais importantes do mundo devido às suas altas taxas de morbidade e mortalidade (Simatupang, 2009). Assim, em condições de imunossupressão, as espécies do gênero *Candida* podem se tornar patogênicas. A espécie mais prevalente nas infecções desse gênero é a *Candida albicans* (C.P. Robin) Berkhout, presente na microbiota de aproximadamente 50% da população (Talapko, 2021).

A *C. albicans* é capaz de colonizar diversas regiões do corpo humano, o que

contribui para sua alta incidência. Trata-se de uma levedura polimórfica, uma característica essencial para sua virulência (Rocha, 2021). Como representado na Figura 2, na forma leveduriforme, a *C. albicans* apresenta maior capacidade de adesão às células do hospedeiro. Ela pode ter um crescimento filamentososo em pseudohifas ou hifas verdadeiras, sendo esta última a forma mais virulenta. Essa transição morfológica é um fator determinante para sua capacidade de invasão tecidual, favorecendo a disseminação da levedura para órgãos internos (Giolo, 2010).

Figura 2: Invasão tecidual da *Candida albicans* (C.P. Robin) Berkhout



Fonte: Adaptado de Gow et al., 2011.

Candida spp. é considerada a terceira causa de septicemias no mundo sendo 65,3% das infecções por *Candida* causadas pela espécie *albicans* (Rocha, 2021). Nos Estados Unidos, entre 1997 e 2001, a taxa de mortalidade atribuída à candidemia foi de 49%. Outro estudo finalizado em 1998 no mesmo país apontou a *Candida spp.* como a quarta causa mais comum de infecção na corrente sanguínea, correspondendo a 7,6% dos casos (Giolo, 2010). No Brasil, *Candida* foi declarada como o sétimo agente etiológico de infecções da corrente sanguínea, sendo a espécie *Candida albicans* a mais prevalente, com 34,3% (Rocha, 2021). Além disso,

um estudo epidemiológico apontou que *Candida spp.* foi o quarto patógeno mais prevalente em 11 hospitais analisados, com um total de 712 casos de candidíase sistêmica (Giolo, 2010). O Ministério da Saúde informa que a candidíase sistêmica não é objeto de vigilância epidemiológica de rotina, não havendo mais dados sobre sua ocorrência. No entanto, o órgão reporta que a taxa de incidência de candidemia no Brasil é de 2 a 15 vezes maior do que as taxas relatadas nos Estados Unidos e em países da Europa (Brasil, 2023).

A *C. albicans* é causadora de infecções com diversas manifestações clínicas, desde infecções na cavidade oral, mucosa intestinal e pele até infecção invasiva. A candidíase oral é a infecção fúngica mais comum na cavidade bucal, apresentando várias formas de manifestações clínicas. A candidose esofágica é a esofagite mais comum causada por fungos, afetando principalmente pacientes imunossuprimidos ou com comorbidades (Talapko, 2021). A candidíase cutânea é uma das principais infecções fúngicas em dermatologia e pode também resultar em onicomicose. Existe, ainda, o quadro mais grave, que consiste na infecção da corrente sanguínea, sendo mais comum ocorrer através da passagem da barreira intestinal, afetando diversos órgãos como coração, rins, cérebro, fígado e pulmões (Talapko, 2021).

A candidíase invasiva afeta pacientes gravemente doentes ou imunossuprimidos. Essa forma de candidíase possui uma taxa de mortalidade entre 20% e 50%, exigindo um tempo de permanência hospitalar de 2 semanas a 2 meses. Os pacientes apresentam sintomas não específicos, que variam de acordo com a carga fúngica, como febre, fadiga, taquicardia, hipotensão, entre outros sintomas (Brasil, 2023). Há uma preocupação crescente, pois estudos têm mostrado aumento da resistência de *Candida albicans* aos azóis em países de baixa e média renda (WHO, 2022).

A fisiopatologia da candidemia pode se iniciar por via endógena que devido uma condição de debilidade do paciente o fungo torna-se um patógeno oportunista ou pode se iniciar de maneira exógena ao entrar em contato com material contaminado (Giolo & Svidzinski, 2010) A *Candida albicans* transiciona da forma leveduriforme para forma hifal que é sua forma patogênica que garante sua invasão por meio ativo ou endocitose induzida. Nessa hifa é produzida a candidalisina que é uma toxina peptídica com capacidade para degradar a membrana das células do hospedeiro como também possuindo enzimas proteases e fosfolipases que auxiliam na virulência. Um fator importante desse processo patogênico é a adesão das hifas

por meio das adesinas ALS3 e HWP1 (Talapko *et al.*, 2021). Corroborando para esse processo, tem a formação de biofilme que é constituído com as diferentes morfologias da *Candida albicans*, por outra espécies de leveduras e podendo também ter participação de bactérias devido ao benefício mútuo proporcionado por essa estrutura conferindo proteção contra defesa do sistema imune. Ademais, essa levedura possui maior capacidade hemolítica que as outras espécies para poder obter o ferro que é necessário para seu desenvolvimento (Giolo & Svidzinski, 2010).

O diagnóstico é obtido a partir do isolamento e identificação do fungo em meio de cultura, a partir de uma amostra biológica, como sangue, líquido peritoneal e urina. Realiza-se uma pesquisa direta para adiantar um possível tratamento enquanto a cultura é aguardada. No entanto, surge uma dificuldade quando o paciente apresenta uma infecção bacteriana concomitante, pois a bactéria dificulta o isolamento da levedura, o que compromete o diagnóstico (Brasil, 2023). O tratamento envolve o uso de antifúngicos, como equinocandinas, poliênicos e azólicos. O complexo lipídico de anfotericina B e o itraconazol estão disponíveis por meio do mesmo processo de solicitação ao Sistema Único de Saúde (Brasil, 2023). A OMS destaca a necessidade de mais dados sobre a incidência de candidíase invasiva nos últimos 5 anos, a fim de obter mais informações sobre sua mortalidade e complicações (WHO, 2022).

2.1.3 *Candida auris* Satoh & Makimura

Candida auris Satoh & Makimura é uma espécie emergente de alta mortalidade, pertencente ao gênero *Candida*, e está associada a infecções invasivas. Apresenta multirresistência aos antifúngicos e a capacidade de persistir no ambiente por longos períodos, representando uma séria ameaça mundial (WHO, 2022). Diferente das outras espécies do gênero *Candida*, *C. auris* não é uma levedura comensal em humanos, mas possui a capacidade de causar infecções graves, especialmente em indivíduos imunocomprometidos (Schaefer, 2022).

C. auris tem a capacidade de causar surtos nosocomiais devido à sua capacidade de colonizar pacientes por mais de três meses e à sua sobrevivência em superfícies de objetos hospitalares por uma semana. Sendo sua transmissão por contato com superfícies contaminadas ou com pessoas colonizadas. Esses fatores tornam-se importantes fontes de infecção para pacientes internados, justificando a alta taxa de transmissão nesse grupo (Schaefer, 2022). Com uma taxa de

mortalidade de até 66% nos casos de candidemia, um fator agravante é sua multirresistência, que está diretamente associada à capacidade de formar biofilmes, aumentando sua patogenicidade e a taxa de mortalidade (Schaefer, 2022)

O primeiro caso registrado de *C. auris* ocorreu no Japão em 2009, quando a espécie foi relatada como nova. Anos depois, surgiram casos no Kuwait, na África do Sul e na Coreia do Sul (Schaefer, 2022). A *C. auris* foi responsável por cerca de 30% dos casos de candidemia nos hospitais da Índia, sendo posteriormente relatada em diversos outros países, o que intensificou a preocupação com sua disseminação (Nunes, 2022). Em 2016, a Organização Pan-Americana da Saúde emitiu um alerta epidemiológico devido aos surtos de *C. auris* em países da América Latina (Nunes, 2022). No Brasil, o primeiro caso positivo de *Candida auris* notificado à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) ocorreu na Bahia, em 2020. Posteriormente, houve o registro de um segundo caso no estado. O terceiro surto ocorreu em Pernambuco, com 47 casos confirmados. Em 2023, um novo surto foi registrado no mesmo estado, com nove casos confirmados. O último caso notificado no país ocorreu no estado de São Paulo (ANVISA, 2023).

Na fisiopatologia, *C. auris* se diferencia das outras espécies quanto à transmissão, pois não faz parte da microbiota humana. No entanto, ao entrar em contato com a levedura através de superfícies ou pacientes infectados, ela pode colonizar a região por semanas ou meses antes de causar uma infecção invasiva (Sikora *et al.*, 2023). Diferente da *C. albicans*, *C. auris* não possui candidalisina, mas suas proteases aspárticas secretadas (SAPs) e lipases continuam desempenhando um papel fundamental na virulência, assim como ocorre em outras espécies em que essas enzimas estão envolvidas na adesão, formação da parede celular, destruição do tecido hospedeiro, formação de biofilme e evasão do sistema imunológico. A formação de biofilme também é um fator crucial na virulência de *C. auris*. Durante esse processo, a levedura aumenta a produção de proteínas adesinas, como CSA1, IFF4, PGA26 e PGA52. Com o amadurecimento do biofilme, há a ativação das proteínas transportadoras CDR1, SNQ2 e YHD3 (Watkins *et al.*, 2022). Além disso, houve um estudo sobre a interação da *C. auris* com neutrófilos indicando um possível efeito inibitório da *C. auris* sobre tais células, reduzindo a eficácia das armadilhas extracelulares que essas células imunes utilizam (Johnson *et al.*, 2018). Outro estudo demonstrou que, durante a infecção sistêmica, *C. auris* aumenta a expressão da proteína de morte celular programada 1 (PD1), um importante inibidor

da ativação das células T, favorecendo a evasão do sistema imune (Watkins *et al.*, 2022).

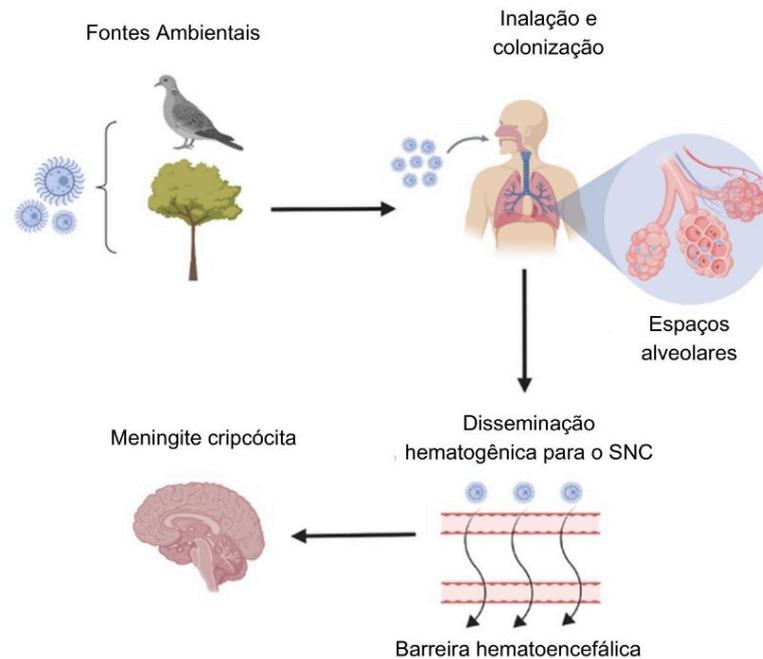
A identificação da *Candida auris* é realizada por meio de culturas de sangue ou outros fluidos biológicos (ANVISA, 2020). No Brasil, os isolados são encaminhados ao Laboratório Central de Saúde Pública (Lacen) para análise por MALDI-TOF, uma técnica que permite a identificação de microorganismos com base no perfil proteico (ANVISA, 2020). É fundamental ter extremo cuidado na identificação, pois *C. auris* foi frequentemente confundida com outras espécies do mesmo gênero. Em um estudo da Índia que visava analisar a prevalência da *C. auris*, dos 102 resultados inicialmente identificados como outras espécies, 88,2% correspondiam, na verdade, a *Candida auris*. Esse erro ocorre devido à falta de dados sobre a espécie, o que pode comprometer o diagnóstico e o tratamento adequado (Nunes, 2022).

No tratamento, são utilizadas equinocandinas, sendo essa a classe de antifúngicos à qual *C. auris* apresentou menor resistência, variando entre 0% e 8%. Outras classes podem ser empregadas caso a sensibilidade *in vitro* seja confirmada. No entanto, os dados demonstram alta resistência ao fluconazol, variando entre 87% e 100%, e resistência à anfotericina B, com taxas entre 8% e 35% (WHO, 2022). Pesquisas indicam que algumas cepas de *Candida auris* apresentam resistência às três principais classes de antifúngicos, tornando essencial a vigilância, uma vez que há possibilidade de desenvolvimento de resistência durante a terapia (Schaefer, 2022).

2.1.4 *Cryptococcus neoformans* (San Felice) Vuill.

Cryptococcus é o gênero de leveduras dimórficas encapsuladas saprófitas, podendo estar presente em aves, solo e árvores, que apresenta 70 espécies, sendo as patogênicas o *Cryptococcus neoformans* (San Felice) Vuill. e *Cryptococcus gattii* (Vanbreus. & Takashio) Kwon-Chung & Boekhout. O *Cryptococcus neoformans* está normalmente relacionado a infecção através das fezes de pombos que com o vento auxilia na dispersão dos esporos. (Freitas, 2023). Ao ser inalado o *C. Neoformans* afeta inicialmente o pulmão, podendo se disseminar para o sangue e sistema nervoso central, também outras regiões do corpo podem ser afetadas como a pele (Figura 3) (WHO, 2022).

Figura 3: Ciclo de infecção do *Cryptococcus neoformans* (San Felice) Vuill. O fungo é adquirido a partir de fontes ambientais, como fezes de aves e árvores. Os propágulos fúngicos são inalados pelo hospedeiro e alcançam os espaços alveolares, onde ocorre a colonização pulmonar inicial. O fungo é capaz de atravessar as barreiras imunológicas e disseminar-se via corrente sanguínea, transpondo a barreira hematoencefálica e alcançando o sistema nervoso central, onde pode causar meningite criptocócica.



Fonte: Adaptado de Bermas & Geddes-McAlister, 2020.

Cryptococcus neoformans é a principal causa de meningoencefalite e morte em indivíduos com síndrome da imunodeficiência adquirida (Brasil, 2023). Chegando a ser a terceira doença infecciosa oportunista mais prevalente nesses grupos de indivíduos (Freitas, 2023).

A meningite criptocócica mata cerca de 624 mil pessoas por ano, segundo relatório do Centro de Controle e Prevenção de Doenças (Lin, 2009). A criptococose possui uma taxa de mortalidade hospitalar entre 30 a 60% na América Latina. Em países de baixa renda a mortalidade de pacientes com a Síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) e meningite criptocócica é de 70%, na África Subsaariana a principal causa de meningite é o *Cryptococcus*. No Brasil, embora a criptococose seja considerada uma micose endêmica, não é de notificação obrigatória. Portanto informações estruturadas sobre sua taxa de mortalidade são desconhecidas, mas alguns dados foram obtidos entre 2000 e 2012 com 4314 mortes por criptococose associado a AIDS (Freitas, 2023).

As principais formas clínicas da criptococose são: meningoencefálica, pulmonar e cutânea. A criptococose pulmonar afeta comumente indivíduos imunocomprometidos, mas tornou-se emergente em pacientes imunocompetentes

(Freitas, 2023). Essa forma pulmonar pode seguir curso agudo ou crônico, sendo revelado através de radiografia pois o paciente apresenta sintomas não característicos em que um terço dos casos podem ser assintomáticos (Oliveira, 2014). A forma meningoencefálica representa 80% dos casos de criptococose (Freitas, 2023). O paciente tende a expor sintomas como dor de cabeça, rigidez da nuca, febre, confusão mental e vômito, mas alguns casos podem ser até assintomáticos. A infecção se inicia primeiramente pelo pulmão, ganhando a corrente sanguínea seguindo para o sistema nervoso central (Oliveira, 2014). A criptococose cutânea sendo uma forma mais rara dentre as outras em que pode ser localizada em uma região da pele ou disseminada, apresentando sintomas como lesões avermelhadas com secreção e erupções cutâneas (Freitas, 2023).

No processo de patogênese, os basidiósporos criptocócicos são inalados e atingem o trato respiratório, onde podem colonizar a região por meses ou anos antes de iniciar a infecção. Normalmente, essas células fúngicas são mantidas em estado latente pela formação de granulomas (Lin, 2009). No entanto, diante de um comprometimento da imunidade do hospedeiro, a doença pode ser reativada, permitindo que o fungo alcance a corrente sanguínea e, posteriormente, o sistema nervoso central (SNC) que é área de tropismo do *Cryptococcus neoformans*, cujo mecanismo ainda está sendo estudado (Lin, 2009). Um requisito essencial para a sobrevivência do *Cryptococcus* no hospedeiro é a calcineurina A, uma proteína envolvida na resposta ao estresse ambiental. Essa proteína garante que o *C. neoformans* consiga sobreviver a 37°C, em 5% de CO₂ e pH de 7,3 a 7,4 (Odom *et al.*, 1997). *Cryptococcus neoformans* apresenta uma cápsula de polissacarídeo glucuronoxilomanana (GXM), que desempenha diversos papéis na evasão do sistema imune. Essa cápsula possui propriedades quimiotáticas para neutrófilos, pois ativa a via alternativa do sistema complemento, resultando na deposição das proteínas C3b e C3bi. No entanto, a cápsula pode mascarar essas proteínas, impedindo o reconhecimento e a ação dos leucócitos (Buchanan & Murphy, 1998). Além disso, a célula fúngica pode ser opsonizada por anticorpos, mas a cápsula bloqueia a porção Fc, dificultando a ligação com células fagocíticas. A cápsula também impede a apresentação de antígenos às células T, pois não estimula a secreção de interleucina-1 (IL-1) (Buchanan & Murphy, 1998).

O GXM é o principal antígeno do *C. neoformans* e atua inibindo a migração de leucócitos para a região inflamada. Esse efeito pode ocorrer por dois mecanismos:

estimulando neutrófilos a liberarem L-selectina, uma glicoproteína envolvida no processo de rolamento na diapedese, ou ligando-se à CD18, prejudicando a adesão celular. Outra característica importante do *C. neoformans* é a produção do pigmento melanina, que reduz os danos oxidativos durante o processo de fagocitose. Para a síntese desse pigmento, o fungo utiliza catecolaminas, como a dopamina, que está presente em alta concentração no sistema nervoso central. Esse fator pode estar relacionado ao tropismo do *C. neoformans* pelo SNC (Buchanan & Murphy, 1998).

No Brasil, o diagnóstico é realizado por meio de exames laboratoriais, utilizando o corante nanquim como contraste para evidenciar a presença de *C. neoformans* no material coletado. No entanto, a principal forma de diagnóstico é o exame do líquido (LCR) (Brasil, 2023). No tratamento são mais utilizados antifúngicos como anfotericina B, fluconazol, itraconazol e fluocitosina (Brasil, 2023).

2.1.5 *Histoplasma capsulatum* Darling

Histoplasma capsulatum Darling, causador da histoplasmose, é um fungo dimórfico, apresentando forma micelial no solo e leveduriforme no hospedeiro. Ele está presente no solo e em fezes de aves e morcegos, sendo comumente encontrado em cavernas, mas também em outros locais, como áreas rurais e canteiros de obras. A histoplasmose pode variar desde uma infecção pulmonar assintomática e autolimitada até uma forma disseminada, dependendo da condição imunológica do hospedeiro (Alves, 2020).

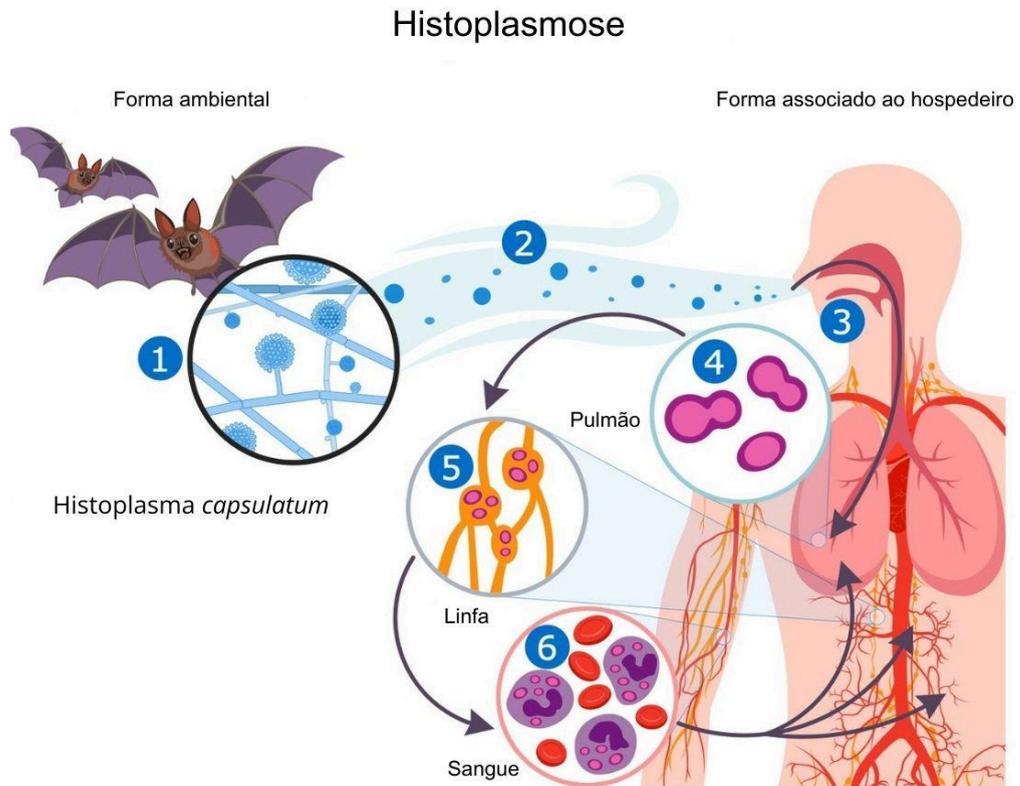
Felizmente, a maioria das pessoas que inalam o *H. capsulatum* não desenvolvem sintomas e, em indivíduos saudáveis, a recuperação ocorre sem necessidade de medicação. No entanto, pacientes imunocomprometidos, como aqueles com câncer, transplantados ou portadores de HIV/AIDS, apresentam maior risco de desenvolver a forma grave da histoplasmose (WHO, 2022). A taxa de mortalidade é mais alta entre pacientes com HIV/AIDS, variando entre 21% e 53%, enquanto para outros pacientes imunossuprimidos essa taxa varia entre 9% e 11% (WHO, 2022).

Os principais quadros clínicos que podem ser apresentados na histoplasmose incluem a infecção pulmonar aguda, na qual a maioria dos casos é assintomática, mas pode haver sintomas como cefaleia, febre, calafrios, tosse, dispneia e dor torácica (Ferreira & Borges, 2009). Normalmente, a infecção tende a ser combatida espontaneamente em até quatro semanas, sem necessidade de tratamento. Outra

forma da doença é a histoplasmose pulmonar crônica, que tem tendência a afetar indivíduos com doença pulmonar prévia, como portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) ou tabagistas, nos quais a infecção pode progredir para a forma fibrocavitária crônica. Nesses casos, os pacientes apresentam sintomas como febre, perda de peso, escarro com sangue e dor torácica, sintomas estes muito semelhantes aos da tuberculose. Esse quadro pode evoluir para falência respiratória, mas, geralmente, não há disseminação da infecção para outros órgãos (Ferreira & Borges, 2009). A forma mais grave da doença é a histoplasmose disseminada, que acomete múltiplos órgãos, como fígado, baço, linfonodos, medula óssea e glândulas adrenais. Essa forma ocorre, na maioria das vezes, em pacientes imunocomprometidos, como transplantados, pacientes oncológicos e, principalmente, aqueles com HIV/AIDS. Os pacientes apresentam sintomas como febre alta, perda de peso, hepatoesplenomegalia e linfadenopatia generalizada (Ferreira & Borges, 2009).

A patogênese da histoplasmose, conforme ilustrado na Figura 4, ocorre a partir da inalação dos conídios do *H. capsulatum*, que, ao alcançarem os alvéolos pulmonares, desencadeiam uma resposta inflamatória mediada por células mononucleares do sistema imune (Ferreira & Borges, 2009). No entanto, essas células não conseguem eliminar o microrganismo, permitindo que o *H. capsulatum* se multiplique dentro das células do sistema macrofágico-linfoide e se dissemine pela circulação sistêmica, através dos linfonodos torácicos. Em pacientes com uma resposta imune eficaz, a infecção é contida por uma resposta celular do tipo Th1, que promove a produção de IFN- γ (interferon-gama) e citocinas responsáveis pela ativação dos macrófagos, permitindo a destruição do *H. capsulatum* no meio intracelular. Como consequência, ocorre a formação de granulomas epitelióides, que, posteriormente, passam por um processo de fibrose e calcificação, limitando a disseminação da infecção (Ferreira & Borges, 2009). Na histoplasmose disseminada, a resposta imune segue um curso diferente, sendo predominantemente mediada pelo perfil Th2, que estimula a produção de IL-4, IL-5 e IL-10. Essas citocinas inibem a resposta Th1, resultando na não formação ou formação deficiente de granulomas e em um acúmulo excessivo de macrófagos, o que favorece a disseminação do fungo e o desenvolvimento de um quadro grave da doença (Ferreira & Borges, 2009).

Figura 4: Ciclo de infecção do *Histoplasma capsulatum* Darling. 1-Histoplasma capsulatum 2-Conídios do Histoplasma capsulatum 3- Temperatura mais quente induzindo a transição morfológica 4- levedura fagocitada por células imunes e transportada para os linfonodos regionais 5- Disseminação fúngica



Fonte: Adaptado de ConceptDraw (2024).

As infecções por *Histoplasma* possuem distribuição global, com maior prevalência em zonas tropicais e temperadas. Sendo endêmica principalmente nos Estados Unidos e em alguns países da América Latina, como Argentina, Venezuela, Equador, Paraguai, Uruguai, Colômbia e Brasil (Brasil, 2023). No Brasil, a real situação epidemiológica da histoplasmose é pouco conhecida, uma vez que a doença não é de notificação obrigatória nacional, sendo exigida dentre os 26 estados do país apenas no estado do Rio de Janeiro. Assim, as informações disponíveis pelo Ministério da Saúde são limitadas a casos hospitalizados, tornando necessário recorrer a estudos baseados em relatos ou séries de casos publicados. Nesses estudos identificou pelo menos 400 casos de histoplasmose em cada uma das regiões Nordeste, Centro-Oeste, Sudeste e Sul. Entre os 3530 casos notificados no estudo, 80% dos pacientes apresentavam a forma mais grave da doença, sendo a maioria imunocomprometidos (Almeida *et al.*, 2019). O Ministério da Saúde também destaca a ocorrência de microepidemias, caracterizadas por grupos de indivíduos infectados em locais contaminados, com registros em 10 unidades

federativas, com maior destaque no Rio de Janeiro, São Paulo, Mato Grosso e Goiás (Brasil, 2023).

O diagnóstico da histoplasmose é realizado a partir de dados epidemiológicos, como o histórico de exposição a locais potencialmente contaminados, o isolamento do fungo e o teste histopatológico, que pode detectar granulomas epitelióides. Além disso, testes sorológicos, como o de imunodifusão, utilizando o antígeno histoplasmina, também podem ser empregados. Vale ressaltar que o teste cutâneo de histoplasmina não é ideal para diagnóstico, pois não confirma a doença ativa, sendo mais útil para estudos epidemiológicos (Ferreira & Borges, 2009). O diagnóstico diferencial da histoplasmose é frequentemente realizado com tuberculose, uma vez que as manifestações clínicas de ambas as doenças são semelhantes, o que pode levar a diagnósticos errôneos (Almeida *et al.*, 2019). O tratamento da histoplasmose varia conforme o quadro clínico do paciente, felizmente, na maioria dos casos, a recuperação ocorre de forma espontânea. Nos casos moderados, o tratamento envolve o uso do antifúngico itraconazol, enquanto nos casos mais graves, como na histoplasmose disseminada, é necessário o uso combinado de itraconazol e anfotericina B (WHO, 2022)..

2.1.6 *Paracoccidioides spp.*

O *Paracoccidioides spp.* é um gênero de fungos patogênicos termodimórficos, causador da principal micose sistêmica da América Latina, a paracoccidioidomicose. O principal representante é o *Paracoccidioides brasiliensis* (Splend.) F.P. Almeida, mas outra espécie patogênica, *Paracoccidioides lutzii* Teixeira et al., também pode causar a doença. Na natureza e em temperatura ambiente (25°C), o *Paracoccidioides spp.* apresenta-se na forma micelial, enquanto a 37°C ou no hospedeiro, assume a forma leveduriforme, que é mais resistente e patogênica (Silva & Saraiva, 2008). Acredita-se que esse fungo esteja presente na natureza, associado à vegetação e ao solo, embora tenha sido isolado nesses ambientes poucas vezes. No entanto, sua distribuição coincide com a incidência da doença em regiões agrícolas, como lavouras, além de florestas tropicais e subtropicais (Oliveira, 2014).

A paracoccidioidomicose é predominantemente endêmica na América do Sul, com maior prevalência na Colômbia, Argentina, Venezuela e Brasil, sendo o Chile o único país sem relatos da doença. Casos também foram reportados nos Estados

Unidos, México e Europa, porém, em alguns desses, os pacientes haviam retornado de regiões endêmicas (Oliveira, 2014). No Brasil, a paracoccidiodomicose é a principal micose sistêmica, destacando-se entre as dez principais causas de morte por doenças infecciosas e parasitárias crônicas e recorrentes. As regiões Sul, Sudeste e Centro-Oeste concentram a maioria dos casos, mas novos registros têm aumentado em áreas afetadas pelo desmatamento, como nos estados do Maranhão, Tocantins, Pará, Mato Grosso, Rondônia, Acre e Amazonas (Brasil, 2023).

As principais formas clínicas da paracoccidiodomicose são a aguda ou subaguda, crônica e residual (Brasil, 2023). A forma aguda ou subaguda os indivíduos acometidos estão entre crianças e adultos de até 30 anos, independentemente do sexo (Góes *et al.*, 2014). Essa forma apresenta uma evolução rápida, tornando-se altamente letal em crianças e adolescentes, ocorrendo em aproximadamente 20% dos casos no Sudeste brasileiro (Marques, 2012). Caracteriza-se por hipertrofia do sistema retículo endotelial, com linfadenopatia generalizada, que frequentemente se rompem. Além disso, pode ocorrer disseminação para pele, ossos, sistema gastrointestinal, medula óssea, fígado e baço (Brasil, 2023). A forma crônica, mais comum, representa 74% a 96% dos casos e acomete adultos do sexo masculino entre 30 e 60 anos. Sua progressão é lenta, podendo durar de meses a anos, com comprometimento pulmonar em 90% dos pacientes, além de acometer as vias aerodigestivas superiores e a pele (Brasil, 2023). O sistema linfático também é afetado, na maioria dos casos, mas não é notado devido os pacientes não apresentarem linfadenomegalia evidente no exame físico (Hahn *et al.*, 2022). Já a forma residual ou sequelar refere-se às consequências da paracoccidiodomicose pós-tratamento, podendo incluir cicatrizes laríngeas com disfonia e doença pulmonar obstrutiva crônica (Marques, 2012), além de possíveis sequelas no sistema linfático, sistema nervoso central e mucosa das vias aerodigestivas superiores (Brasil, L, 2023).

A patogênese da paracoccidiodomicose inicia-se, assim como nas outras micoses já discutidas, pela inalação dos esporos, que atingem os alvéolos e se transformam em leveduras. Esse microrganismo provoca uma alveolite, induzindo a migração inicial de neutrófilos, seguida pela participação de macrófagos e linfócitos (Góes *et al.*, 2014). Nessa fase, ocorre uma resposta imunológica do tipo Th1, na qual as citocinas produzidas ativam macrófagos e linfócitos T CD4+ e T CD8+, promovendo a formação de granulomas contendo o *Paracoccidioides spp.* (Hahn *et*

al., 2022). A resposta imune pode ser eficaz, eliminando o fungo, mas se for ineficiente, a disseminação fúngica pode ocorrer logo após o contato, resultando na forma aguda ou subaguda da doença. Nessa condição, há predominância de uma resposta imune Th2, caracterizada pela produção das citocinas IL-4, IL-5, IL-10 e o fator de crescimento transformador beta TGF- β , que ativam linfócitos B responsáveis pela produção de anticorpos IgE e IgG4, levando à formação exacerbada de granulomas disseminados e ao acúmulo de eosinófilos, tornando a infecção incontrolável (Hahn *et al.*, 2022). No entanto, na maioria dos casos, a doença apresenta uma longa fase de latência, durante a qual o *Paracoccidioides spp.* permanece quiescente por anos, até que um desequilíbrio imunológico reative a infecção, evoluindo para a forma crônica (Góes *et al.*, 2014). Nessa fase, a resposta Th1 predomina, garantindo a formação de granulomas e permitindo que neutrófilos controlem a infecção, ainda que o fungo permaneça parcialmente fagocitado (Hahn *et al.*, 2022). A maior prevalência da forma crônica em homens pode estar relacionada à resistência feminina, uma vez que o estrogênio inibe a transformação da forma micelial em levedura (Góes *et al.*, 2014).

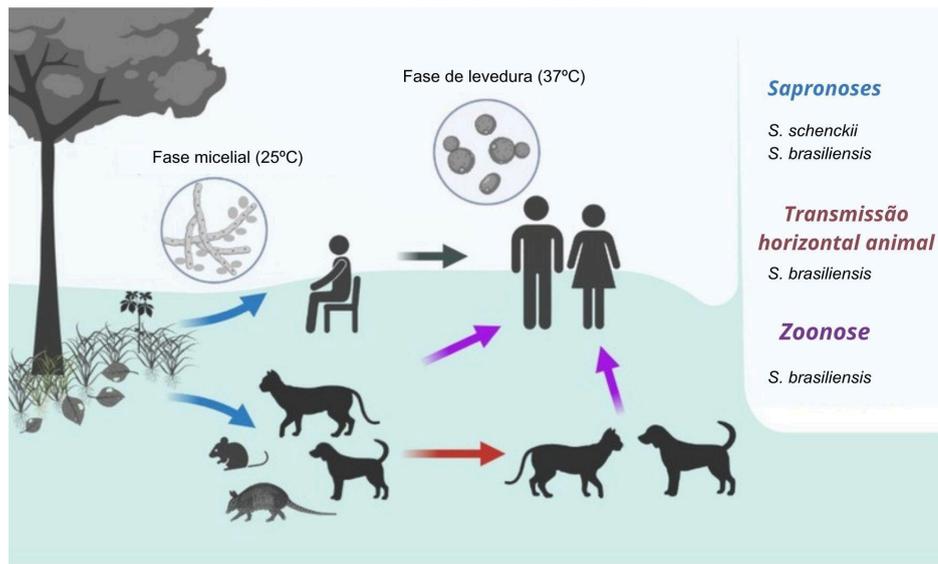
O diagnóstico padrão-ouro para paracoccidioidomicose é a identificação do fungo em secreções ou tecidos na forma de levedura com gemulação múltipla, apresentando o característico aspecto de “timão de barco” do *Paracoccidioides spp.* Exames histológicos, sorológicos e moleculares também podem auxiliar no diagnóstico (Marques, 2012). No Brasil, o tratamento da paracoccidioidomicose depende do quadro clínico do paciente: nas formas leves e moderadas, o antifúngico de primeira escolha é o itraconazol, enquanto o sulfametoxazol + trimetoprim é a alternativa terapêutica; nas formas mais graves da doença, utilizam-se anfotericina B, itraconazol ou cotrimoxazol (Brasil, 2023).

2.1.7 *Sporothrix spp.*

A esporotricose é a micose subcutânea mais frequente na América Latina, causada pelos fungos termodimórficos do gênero *Sporothrix* (Costa *et al.*, 2017). Dentro desse gênero, os principais agentes etiológicos da esporotricose no mundo são *Sporothrix schenckii* Hektoen & C.F. Perkins, *Sporothrix brasiliensis* Marimon *et al.* e *Sporothrix globosa* Marimon *et al.*, responsáveis por 90% dos casos notificados (Xavier *et al.*, 2023). Como ilustrado na Figura 5, esses fungos estão presentes em vegetações, solo e matéria orgânica em decomposição, sendo tradicionalmente

transmitidos por traumas ao ar livre, frequentemente associados a atividades rurais. No entanto, uma via alternativa recente de transmissão é a zoonótica, na qual gatos infectados atuam como potenciais fontes de infecção, transmitindo a doença para humanos por meio de arranhões e mordidas (Rodrigues *et al.*, 2022).

Figura 5: Vias de transmissão da Esporotricose. Setas azuis a transmissão por fonte ambiental contaminada; seta em preto sinalizando a transição morfológica do fungo. Setas vermelha indica transmissão horizontal que ocorre entre animais. Setas lilás aponta transmissão zoonótica ocorrendo entre animais e humanos.



Fonte: Adaptado de Valdez *et al.*, 2023

A esporotricose é uma doença cosmopolita, ou seja, está difundida mundialmente através das espécies do gênero *Sporothrix*, que predominam em diferentes regiões e possuem distintas formas de transmissão (Rodrigues *et al.*, 2022). *Sporothrix schenckii* e *Sporothrix globosa* estão amplamente distribuídos e relacionados à transmissão ambiental, sendo que *S. globosa* é mais frequente na Ásia, enquanto *S. brasiliensis* esteve, até 2018, restrito ao Brasil e está associado predominantemente à transmissão zoonótica (Xavier *et al.*, 2023). Em 1940, ocorreu uma epidemia de destaque na África do Sul, com mais de 3.000 mineradores infectados devido ao contato com madeira contaminada utilizada como suporte nas minas, consolidando *S. schenckii* como a principal espécie causadora da esporotricose na região. Na Ásia, os casos estão concentrados na China, país com uma das maiores incidências mundiais, além da Índia, Japão e Malásia, onde *S. globosa* se destaca como o principal agente etiológico, seguido por *S. schenckii*. Nos Estados Unidos, a esporotricose tem sido relatada desde 1988, principalmente entre

trabalhadores da jardinagem, e dados recentes apontam 1.471 hospitalizações entre 2000 e 2017, indicando a presença do fungo na região. Na América Latina, a doença é endêmica na Colômbia, Venezuela, Peru e Brasil. No Brasil, há relatos em 25 dos 26 estados, com maior concentração de casos nas regiões Sul e Sudeste. O primeiro surto registrado ocorreu no Rio de Janeiro em 1997, por via zoonótica, e posteriormente se espalhou para outros estados do Sul e Sudeste, expandindo-se também para o Nordeste, especialmente Pernambuco, Paraíba e Rio Grande do Norte, onde *S. brasiliensis* é o principal agente etiológico (Rodrigues *et al.*, 2022). Estudos indicam que *S. brasiliensis* ultrapassou as fronteiras brasileiras, com casos reportados no Reino Unido, Paraguai, Estados Unidos, Argentina e Chile (Xavier *et al.*, 2023). Em março de 2025, a esporotricose humana foi incluída na Lista Nacional de Notificação Compulsória de Doenças, Agravos e Eventos de Saúde Pública, o que representa um avanço significativo para o monitoramento e a obtenção de dados epidemiológicos mais precisos sobre a doença (Brasil, 2025).

As principais formas clínicas da esporotricose são a cutânea, linfocutânea, extracutânea e disseminada. A esporotricose cutânea pode causar uma ou múltiplas lesões localizadas, geralmente nas mãos ou braços, sem disseminação pelos vasos linfáticos (Brasil, 2023). Cerca de 80% dos casos apresentam a forma linfocutânea, que se desenvolve frequentemente por via zoonótica e se inicia com uma lesão papulonodular no local da inoculação, evoluindo em poucas semanas para úlceras com secreção purulenta; o fungo se espalha pelos canais linfáticos próximos, formando novas lesões ao longo do trajeto linfático (Costa *et al.*, 2017). A forma extracutânea é rara e de difícil diagnóstico, caracterizando-se pela disseminação do fungo para ossos, articulações e pulmões, especialmente em pacientes com doença pulmonar prévia, uso prolongado de corticosteróides ou imunossupressão (Barros *et al.*, 2011). Já a esporotricose disseminada pode afetar diversos órgãos, sendo mais comum em ossos, articulações, pulmão e sistema nervoso central, ocorrendo principalmente em pacientes imunossuprimidos, o que exige um cuidado redobrado em portadores de HIV/AIDS (Costa *et al.*, 2017).

O desenvolvimento da esporotricose normalmente se inicia a partir do contato do fungo *Sporothrix* spp. com um ferimento, seja por meio de animais infectados ou materiais contaminados. Após a inoculação, o fungo sofre uma transição morfológica da forma micelial para a forma de levedura. A interação entre a parede celular do fungo e o sistema imunológico induz uma resposta imune predominantemente Th1 e

Th17, promovendo a liberação de citocinas como IFN- α , TNF- α e IL-17A, que ativam macrófagos e neutrófilos (Costa *et al.*, 2022). *Sporothrix* spp. possui ergosterol em sua membrana, uma molécula que auxilia na resistência contra espécies reativas de oxigênio durante o processo de fagocitose. Além disso, a parede celular de *Sporothrix schenckii* contém o peptídeo-ramnomano, um exoantígeno capaz de inibir a produção das citocinas IL-1 β , IL-6, TNF- α , IL-12 e IL-10, sendo sugerido que este exoantígeno pode modular a resposta imune (Fierro *et al.*, 2016).

No diagnóstico da esporotricose, assim como em outras micoses já discutidas, é essencial considerar múltiplos fatores, incluindo dados clínicos, laboratoriais e epidemiológicos. O exame direto da amostra do paciente é um dos métodos utilizados, embora sua visualização seja dificultada pelo fato de a levedura ser pouco evidente. Além disso, exames histopatológicos e o isolamento do fungo em cultura são fundamentais para a confirmação do diagnóstico (Barros *et al.*, 2011). O tratamento da esporotricose pode durar de 3 meses a 1 ano, sendo o iodeto de potássio, itraconazol e terbinafina as primeiras opções terapêuticas. Nos casos de esporotricose disseminada, a anfotericina B é a principal escolha terapêutica (Brasil, 2023).

2.2 VACINAS PARA PREVENÇÃO DE INFECÇÕES

A vacinação é um dos avanços mais significativos na prevenção de infecções, sendo seu impacto comparável ao da água potável em que, além dela nenhuma outra intervenção teve um efeito tão expressivo na redução da taxa de mortalidade e no crescimento populacional quanto às vacinas. Estima-se que, anualmente, cerca de 6 milhões de mortes por doenças evitáveis sejam prevenidas devido à imunização. Além disso, projeta-se que, até 2055, a população mundial alcance 10 bilhões de pessoas, sendo a vacinação um dos fatores fundamentais para possibilitar esse marco (Rodrigues & Plotkin, 2020).

As vacinas contribuíram para a erradicação de doenças, como a varíola, erradicada globalmente, além da redução ou eliminação de diversas outras doenças infecciosas em diferentes regiões do mundo (Canouï & Launay, 2019). No Brasil, a vacinação foi responsável pela eliminação da poliomielite e do sarampo em 2016, além da erradicação da rubéola em 2015. Também foi essencial para a redução da tuberculose em menores de 15 anos, bem como do tétano, difteria e coqueluche

(Domingues *et al.*, 2019). Mais recentemente, a vacinação desempenhou um papel crucial no controle da pandemia de COVID-19, ocorrida entre 2020 e 2023, que causou cerca de 600 mil óbitos no Brasil (Filho *et al.*, 2022).

A vacina atua induzindo uma resposta imune ao simular a interação natural com o patógeno, preparando o organismo para um futuro contato. Dessa forma, promove uma resposta imunológica mais eficaz e eficiente, prevenindo o desenvolvimento da doença ou, pelo menos, impedindo suas formas graves (Canouï & Launay, 2018). As vacinas podem ser desenvolvidas por diferentes estratégias, mas, em geral, contêm um ou mais antígenos, que são os alvos da resposta imune desejada. Além disso, adjuvantes podem ser utilizados para potencializar essa resposta, sendo que todo o processo de desenvolvimento é baseado nos mecanismos imunológicos mais adequados para cada patógeno (Vilanova, 2020). Existem diferentes tipos de vacinas, incluindo as vivas atenuadas que utilizam microrganismos enfraquecidos capazes de estimular forte resposta imune; as inativadas que contêm agentes mortos estimulando uma resposta imune; às vacinas de subunidade, compostas por fragmentos específicos do patógeno, como proteínas ou polissacarídeos, que minimizam reações adversas; as recombinantes que são produzidas por engenharia genética, que expressam antígenos do patógeno para garantir uma resposta imunológica; às vacinas de DNA, que introduzem genes codificadores de antígenos para gerar uma resposta imune adaptativa; e as vacinas de RNA, que funcionam de forma semelhante, mas utilizando RNA mensageiro para instruir as células a produzirem os antígenos desejados (Vilanova, 2020).

Embora já existam diversas vacinas para doenças bacterianas e virais, as vacinas contra infecções fúngicas ainda estão em fase experimental. Com o aumento das taxas de mortalidade associadas a infecções fúngicas em todo o mundo e o conseqüente crescimento dos custos médicos, a necessidade do desenvolvimento de novas estratégias imunoterapêuticas se torna cada vez mais evidente (Chechi *et al.*, 2023).

2.3 IMUNOTERAPIAS PARA INFECÇÕES

A imunoterapia é uma forma de tratamento que estimula o sistema imunológico e é amplamente empregada no tratamento de alergias, além de ser uma abordagem promissora para o câncer. Ela pode ser classificada em imunoterapia ativa e passiva (Oliveira & Gomide, 2020). Na imunoterapia ativa, o objetivo é induzir

uma resposta imune de longa duração contra um antígeno específico, podendo ser subdividida em inespecífica, que estimula o sistema imunológico de forma geral, e específica, que inclui vacinas e tem como alvo um antígeno específico. Já a imunoterapia passiva consiste na administração de anticorpos ou outros componentes do sistema previamente formados, proporcionando uma resposta imune temporária, sem necessidade de ativação direta do sistema imune do paciente (Oliveira & Gomide, 2020).

No tratamento do câncer, a imunoterapia tem se mostrado uma abordagem eficaz, pois causa menos efeitos colaterais em pacientes debilitados e apresenta bons resultados na remissão tumoral (Oliveira & Gomide, 2020). Além disso, a imunoterapia também pode ser uma ferramenta promissora no tratamento de infecções bacterianas, uma vez que certas bactérias possuem mecanismos de supressão do sistema imunológico. Esse fator, somado à crescente resistência aos antibióticos, torna a imunoterapia uma alternativa viável, com estudos pré-clínicos demonstrando seu potencial no combate a infecções bacterianas (McCulloch *et al.*, 2022). Ademais, pesquisas indicam que a imunoterapia pode ser uma abordagem promissora para o tratamento de infecções fúngicas invasivas, podendo ser utilizada isoladamente ou em combinação com antifúngicos para potencializar a resposta terapêutica (Posch *et al.*, 2017).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Descrever e discutir o atual cenário do desenvolvimento de vacinas e imunoterapias voltadas para fungos patogênicos humano de interesse médico.

3.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Estudar as doenças causadas por fungos patogênicos de maior relevância médica e epidemiológica, tanto global quanto nacionalmente, e seus impactos para a saúde pública.
- Compreender as abordagens mais recentes utilizadas no desenvolvimento de vacinas e imunoterapias para doenças fúngicas.
- Discutir perspectivas futuras para o desenvolvimento de vacinas e imunoterapias antifúngicas.

4 METODOLOGIA

Foi realizada uma Revisão Integrativa, um método de pesquisa que permite uma análise mais abrangente relacionada aos avanços das vacinas e imunoterapias direcionadas a fungos patogênicos de importância médica, tanto global quanto nacionalmente. Foram empregados os seguintes descritores, de acordo com a terminologia em saúde DeCS (Descritores em Ciências da Saúde): "immunotherapy", "vaccine ", "Fungal Infections" e "Fungal diseases". Esses descritores foram utilizados no idioma inglês ou português e a coleta de dados foi realizada por meio de um levantamento bibliográfico nas bases de dados PubMed, ScienceDirect e SciELO. Além disso, na busca nas bases de dados, foi utilizado o operador booleano "AND" e foram utilizados, junto aos descritores citados, termos específicos relacionados à taxonomia de cada gênero e espécie fúngica, como *Candida auris*, *Candida albicans*, *Sporothrix spp.*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus fumigatus*, *Paracoccidioides spp.* e *Histoplasma capsulatum*.

Os critérios de inclusão definidos para a pesquisa foram:

1. Publicações disponíveis no idioma inglês ou português (Brasil) com adequação em cada base de dados para melhores resultados na pesquisa.
2. Publicações realizadas entre os anos de 2019 e 2024.
3. Artigos científicos e trabalhos acadêmicos relacionados diretamente à temática abordada.

Os critérios de exclusão definidos para a pesquisa foram:

1. Materiais que não estivessem relacionados ao tema proposto.
2. Trabalhos científicos publicados em idiomas que não sejam o inglês ou português (Brasil).
3. Materiais duplicados nas bases de dados consultadas, assim como revisões bibliográficas e capítulos de livros.
4. Trabalhos científicos considerados não contributivos para construção da revisão integrativa, por não agregarem informações relevantes ou necessárias para o objetivo desta revisão.

A etapa inicial consistiu na leitura dos resumos de todos os artigos científicos recolhidos, a fim de selecionar aqueles que contribuíssem para a pesquisa. Após o descarte dos materiais que não atendiam aos critérios, procedeu-se à leitura integral dos artigos restantes para verificar a correspondência de seus conteúdos com os

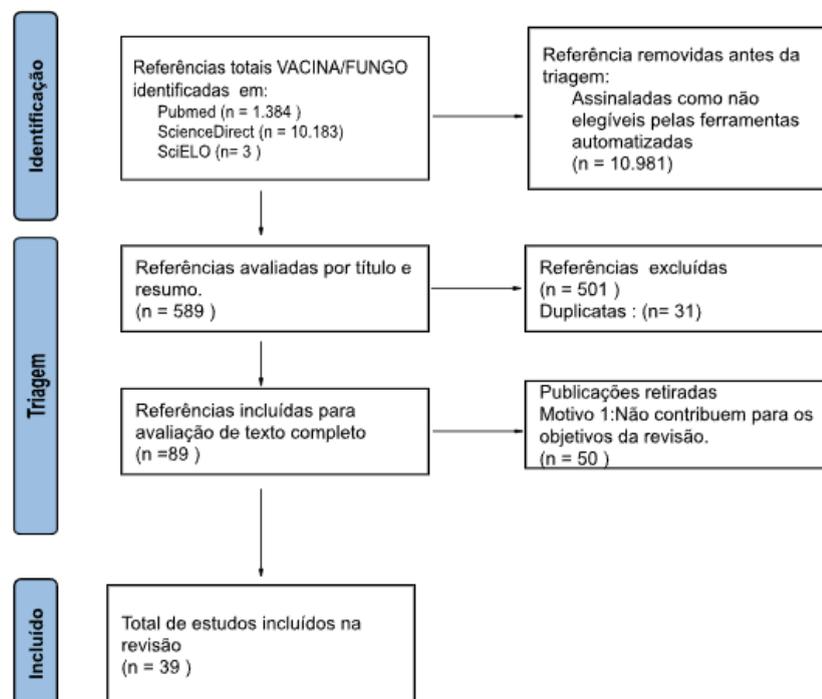
objetivos da pesquisa. Por fim, foram extraídos os dados e informações mais relevantes, os quais foram interpretados e integrados ao desenvolvimento da revisão integrativa, contribuindo para a construção do tema.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para essa revisão integrativa a seleção e organização dos estudos foram realizadas conforme as Figuras 6 e 7, resultando em um total de 48 artigos relevantes.

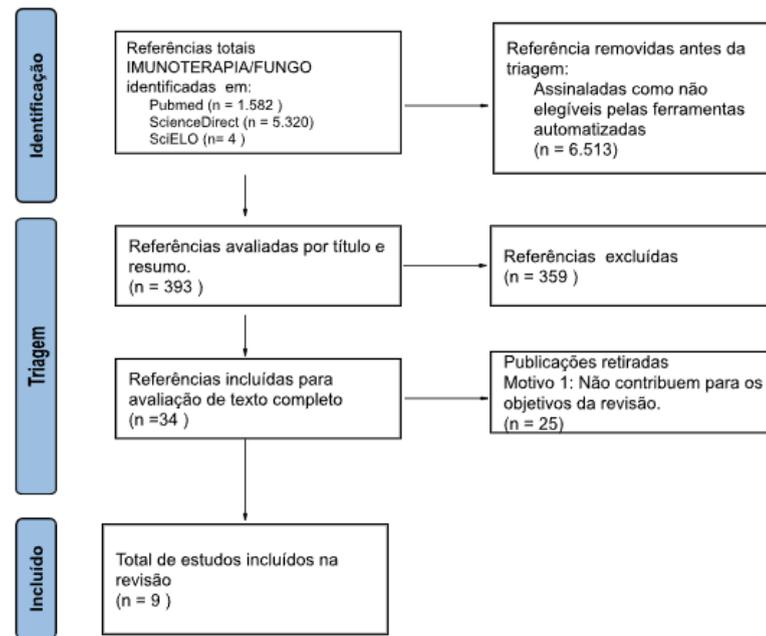
Dentre eles, trinta e nove foram relacionados ao desenvolvimento de vacinas para doenças fúngicas, sendo especificamente distribuídos da seguinte forma: sete artigos sobre *Aspergillus fumigatus*, dez sobre *Candida albicans*, quatro sobre *Candida auris*, sete sobre *Cryptococcus neoformans*, seis sobre *Paracoccidioides spp.*, dois sobre *Sporothrix spp.* e três sobre *Histoplasma capsulatum*. Os nove artigos restantes abordam imunoterapias voltadas às doenças causadas por esses fungos, sendo classificados da seguinte maneira: dois artigos sobre *Aspergillus fumigatus*, três sobre *Candida albicans*, um sobre *Candida auris*, um sobre *Cryptococcus neoformans*, dois sobre *Paracoccidioides spp.*, zero sobre *Sporothrix spp.* e zero sobre *Histoplasma capsulatum*.

Figura 6: Fluxograma das etapas da metodologia da revisão, com as etapas de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos estudos.



Fonte: Adaptado de PRISMA, 2020.

Figura 7: Fluxograma das etapas da metodologia da revisão de literatura narrativa, com as etapas de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos estudos.



Fonte: Adaptado de PRISMA, 2020.

As vacinas revolucionaram o controle de doenças infecciosas causadas por vírus e bactérias, porém ainda não há imunizações aprovadas para infecções fúngicas. Pesquisas têm se concentrado na identificação de mutantes fúngicos e fatores antigênicos com potencial para o desenvolvimento de vacinas (Wang *et al.*, 2019). Diante disso, serão analisados a seguir alguns estudos sobre vacinas fúngicas destacando as abordagens mais recentes nessa área.

No estudo de Slarve *et al.* (2022) a imunização com os antígenos de superfície Asp f3 e Asp f9 de *Aspergillus fumigatus* (VesiVax Af3/9), com adjuvante lipossomal demonstrou conferir proteção a camundongos com neutropenia ou imunossupressão induzida por esteroides contra infecções provocadas por diversas cepas de *Aspergillus fumigatus*, incluindo variantes resistentes a azóis. A resposta protetora gerada pela vacina está associada ao aumento da secreção de IL-4 por esplenócitos e à elevação dos níveis de anticorpos IgG1 específicos contra antígenos de *Aspergillus*.

Fernandes *et al.* (2022) realizou a deleção do gene *sglA*, responsável pela codificação da esterilglicosidase no *Aspergillus fumigatus*, com o objetivo de avaliar seu impacto na virulência do fungo e no potencial imunogênico como vacina. O mutante Δ *sglA* apresentou acúmulo de esterilglicosídeos que são glicolípídios com propriedades imunomoduladoras, além de causar alterações na composição de polissacarídeos da parede celular e crescimento reduzido de hifas. Foi percebido

que a cepa Δ sglA mostrou-se avirulenta em dois modelos murinos de aspergilose invasiva, sendo completamente eliminada dos pulmões sem causar inflamação persistente. Além disso, camundongos imunossuprimidos por corticosteróides ou leucopênicos induzidos por ciclofosfamida, quando vacinados com conídios vivos ou mortos por calor Δ sglA, demonstraram proteção total contra um dose letal com a cepa selvagem de *A. fumigatus* adicionando outra estratégia promissora para prevenção da infecção fúngica, valendo lembrar que nas duas condições de imunodeficiência não são perdidas a capacidade imune de resposta do hospedeiro. Cramer (2022) comentou a respeito desse estudo com *A. fumigatus* e outro semelhante aplicado ao *Cryptococcus neoformans* relacionado a esterilglicosidase, trazendo alguns pensamentos futuros como investigar mais profundamente os mecanismos pelos quais o fungo mutante confere imunidade protetora em modelos imunocomprometidos, como o papel dos esterilglicosídeos acumulados em sua superfície. Estudos adicionais devem explorar como essas alterações moleculares afetam a interação com o sistema imunológico humano, além de analisar detalhadamente as composições da parede celular e matriz extracelular dos mutantes. Também se sugere examinar a eficácia em modelos de células humanas e a possibilidade de uso *ex vivo*, sendo importante para elucidar novos caminhos terapêuticos e aprimorar o design de vacinas antifúngicas.

Um estudo teve como objetivo avaliar a eficácia terapêutica do antagonista SP50 do CCR4, um receptor de quimiocina preferencialmente expresso em células Th2, em diferentes condições clínicas associadas a *Aspergillus fumigatus*. No estudo pré-clínico com camundongos imunossuprimidos, os autores utilizaram uma vacina baseada no antígeno catalase 1 (modelo CpG/Ag) em combinação com o antagonista SP50 para analisar seu potencial na proteção contra a aspergilose pulmonar. Os resultados demonstraram uma redução significativa da carga fúngica, além de conferirem proteção total contra a infecção, sugerindo que o SP50 pode atuar como um potencial adjuvante em vacinas antifúngicas (Bozza *et al.*, 2021). Rayens *et al.* (2021) através da proteína recombinante AF KEX1 associada ao *A. fumigatus* avaliou a resposta e eficácia imune em camundongos imunossuprimidos com aspergilose pulmonar invasiva resultando na diminuição da morbidade e mortalidade nos camundongos vacinados devido a redução da carga fúngica, porém tal estudo apresentou limitações quanto à limitação de uma análise mais profunda, devido o pequeno tamanho das amostras e pelo estudo ser realizado apenas em

camundongos fêmeas no grupo de coorte com corticosteróides .

As vacinas pan-fúngicas são desenvolvidas para ter como alvo antígenos comuns entre diferentes espécies de fungos patogênicos, visando conferir proteção ampla contra diversas micoses. Rayens *et al.* (2022) se baseando no trabalho citado anteriormente identificou um peptídeo pan-fúngico, denominado NXT-2, com base em sequências homólogas presentes em *Pneumocystis*, *Aspergillus*, *Candida* e *Cryptococcus*. Os testes em modelos animais demonstraram que o NXT-2 reduz significativamente a morbidade e mortalidade associadas a infecções fúngicas invasivas em camundongos imunossuprimidos causadas por essas espécies. Esse peptídeo se destaca por sua alta imunogenicidade e por seu mecanismo de ação, que envolve ligação à superfície de conídios e hifas, promovendo a morte opsonofagocítica dos fungos. Outro trabalho realizado por Wang *et al.* (2019), derivado de uma pesquisa anterior, avaliou o potencial da cepa mutante *Cryptococcus neoformans* (fbp1 Δ) morta por calor (HK-fbp1) como candidata a vacina contra infecções fúngicas invasivas. Os resultados demonstraram proteção cruzada contra *C. gattii* e *Aspergillus fumigatus*, além de proteção parcial contra *Candida albicans*. A resposta imune induzida foi predominantemente Th1, caracterizada pelo aumento da produção de IFN- γ e TNF- α , e envolveu a ativação de células T CD8+ em hospedeiros com deficiência de células T CD4+. Assim, o NXT-2 e a HK-fbp1 surgem como um candidatos promissores para futuras pesquisas e desenvolvimento de vacinas antifúngicas de amplo espectro.

As espécies de *Candida* são os principais agentes de infecções fúngicas em humanos, provocando desde infecções mucocutâneas debilitantes até doenças invasivas potencialmente fatais (Alqarihi *et al.*, 2019). O aproveitamento de proteínas imunodominantes da parede celular de *Candida albicans* (Als3p e Hyr1p) para o desenvolvimento de estratégias imunoterapêuticas mostrou-se promissor no combate a diversas infecções associadas a esse fungo. O uso de anticorpos direcionados contra os antígenos Als3 e Hyr1 na proteção de camundongos neonatos contra candidíase disseminada resultou na indução de altos títulos de IgG, que foram eficientemente transferidos via placenta, reduzindo significativamente a carga fúngica nos rins dos neonatos. Além disso, a transferência adotiva de soros de mães vacinadas conferiu proteção semelhante aos filhotes. Os neutrófilos desempenharam um papel essencial na resposta imune induzida, e os anticorpos anti-Hyr1p demonstraram potencial para aumentar a eficácia do fluconazol contra *C.*

albicans, inclusive em cepas resistentes. Porém, o estudo apresentou limitação, pois os filhotes de camundongos utilizados não eram prematuros, enquanto a candidíase neonatal é predominantemente observada em bebês prematuros. (Singh *et al.*, 2022).

A vacina fúngica NDV-3A, desenvolvida por Alqarihi *et al.* (2019), é composta por uma versão recombinante da proteína Als3p-N de *Candida albicans* em hidróxido de alumínio. Essa formulação induziu uma resposta imunológica potente, reduzindo significativamente a adesão, invasão e formação de biofilmes fúngicos. A vacina também preveniu a disseminação do fungo para os rins e a colonização dos cateteres, demonstrando seu potencial na proteção contra infecções associadas a dispositivos médicos.

Estratégia de vacinação baseada na cepa PCA2 de *Candida albicans*, com baixa virulência e incapacidade de germinação, demonstrou ser eficaz na indução de uma resposta imune protetora. A administração dessa cepa resultou na ativação do baço, promovendo a formação de células mieloides treinadas a partir de células tronco hematopoiéticas (HSPCs). Esse processo levou a um aumento significativo na produção de citocinas pró-inflamatórias, incluindo TNF- α e IL-6, fortalecendo a resposta imune do hospedeiro. Como resultado, a vacinação com PCA2 conferiu proteção contra uma infecção secundária letal, reduzindo significativamente a carga fúngica nos rins e no baço (Bono *et al.*, 2021). A vacina intraperitoneal por *Candida* de baixa virulência, como a *Candida dubliniensis*, foi capaz de proteger contra infecções fúngicas e bacterianas letais. Os Camundongos vacinados foram protegidos contra sepse letal após infecção abdominal por *Candida albicans* e *Staphylococcus aureus* em infecção intra-abdominal ou infecção pela corrente sanguínea. A proteção foi mediada por células mieloides supressoras derivadas de granulócitos (G-MDSCs) Ly6G⁺ Gr-1⁺ (Lilly *et al.*, 2021).

Nanopartículas são uma estratégia promissora para o desenvolvimento de vacinas contra *Candida*, destacando-se como uma abordagem inovadora para imunização antifúngica. Essas nanoestruturas são compostas pela proteína de choque térmico Hsp90-CTD, um alvo importante para anticorpos protetores durante a candidíase disseminada, combinada com polietilenoimina (PEI), formando uma nanovacina estável e altamente eficiente. A formulação baseada em polietilenoimina induziu uma produção acelerada de anticorpos por meio da apresentação do antígeno às células B maduras, além de estimular a diferenciação de células B em

células plasmáticas de vida longa na medula óssea. Esse mecanismo proporcionou uma proteção imunológica duradoura contra infecções por *Candida albicans* (Jin *et al.*, 2022). A vacina sintetizada à base de nanopartículas de prata e ouro, utilizando fantasmas de *Candida albicans*, envelopes de células vazias intactas com antigenicidade preservada, induziu uma resposta imune Th1 específica contra esse patógeno oportunista, promovendo um aumento na produção de IFN- γ (Abdelnaby *et al.*, 2022).

Huang *et al.* (2024) desenvolveu vacinas peptídicas totalmente sintéticas usando epítomos de superfície celular derivados das proteínas da parede celular de *Candida albicans* a frutose bifosfato aldolase (Fba) e metionina sintase (Met6), que são expressas durante a candidíase invasiva humana. Esses peptídeos foram incorporados à plataforma nanolipossomal SNAP (partícula espontânea de antígeno nanolipossomal), auxiliada pelos adjuvantes lipídio monofosforílico sintético e QS-21, promovendo respostas imunes mistas Th1/Th2 em camundongos, com aumento da produção de IgG específica e ativação de células T produtoras de TNF- α , IL-2 e IFN- γ . A formulação FM-SNAP, combinando os dois epítomos, demonstrou maior indução de anticorpos e citocinas protetoras, mesmo em doses reduzidas protegendo os camundongos da candidíase disseminada causadas pela *Candida albicans* e também na *C. Auris*. Adams *et al.* (2024) também desenvolveram uma vacina para esses mesmos epítomos Fba e Met6 criando também um conjugado (Fba-Met6) designado de MP12 M), sendo demonstrado que a vacinação intramuscular em camundongos aumentou significativamente a sobrevivência após um desafio letal. Essa proteção correlacionou-se com a robusta resposta de anticorpos IgG1 e IgG2a, que potencialmente mediaram a opsonização e a eliminação dos fungos via sistema complemento. Esses dois estudos citados evidenciam que uma vacina direcionada contra proteínas de superfície de *C. albicans* pode amplificar a resposta imune natural e prevenir infecções invasivas.

Ademais houve um trabalho que envolveu alguns dos antígenos citados anteriormente estudo investigou a eficácia imunoprotetora do complexo peptídico 3P-KLH, composta por epítomos dos antígenos Als3, Hwp1 e Met6 de *Candida albicans*, em um modelo murino de candidíase sistêmica resultando em uma resposta específica de anticorpos com uma redução significativa da carga fúngica nos rins. Como limitação do estudo, destaca-se a necessidade de investigações adicionais para avaliar a resposta das células T, uma vez que o estudo citado ainda

representa uma exploração inicial. Outra limitação observada foi a necessidade de amostras maiores e de cepas mais heterogêneas de camundongos (Diez *et al.*, 2024). A fusão dos epítomos das proteínas Als3 e Hyr1 formam a proteína de fusão HA administrada com $AlPO_4$ como adjuvante induziu uma forte resposta imune ocasionando aumento de IgG, redução de carga fúngica e ativação de Th1 junto de Th17 devido aumento de IFN- γ e IL-17A (Jia *et al.*, 2024).

Candida auris é um fungo patogênico emergente, com elevada taxa de mortalidade, que apresenta resistência às principais classes de antifúngicos. Essa resistência medicamentosa torna urgente a busca por novas terapias capazes de combater essas infecções (Akhtar *et al.*, 2021).

No estudo feito por Huang *et al.* (2024) utilizando a vacina formulada FM-SNAP sendo realizado testes de desafio com *Candida auris*, os camundongos vacinados apresentaram redução da carga fúngica nos rins e aumento da sobrevivência em exposição letal, indicando que a vacina peptídica pan candida baseada na tecnologia SNAP é uma estratégia promissora para a prevenção da infecção fúngica.

Através de estudo de bioinformática Singh *et al.* (2019) baseando-se em um trabalho citado anteriormente no desenvolvimento de vacinas para *C. albicans*, identificou proteínas adesinas em *Candida auris* que apresentam homologia estrutural com a adesina Als3 de *Candida albicans*. Anticorpos anti-Als3p, produzidos pela vacinação de camundongos com a vacina NDV-3A, que utiliza a proteína Als3 como base, demonstraram reconhecer *C. auris*, inibir a formação de biofilmes e aumentar a eliminação do fungo por macrófagos. A vacinação com NDV-3A também induziu respostas imunes humoral e celular protetoras contra infecções disseminadas por *C. auris*, além de ampliar a eficácia do antifúngico micafungina.

Akhtar *et al.* (2021) fortalece a importância da proteína adesina Als3 como um bom alvo para o desenvolvimento de vacinas contra *C. auris* em que o autor e seu grupo projetou por abordagem in silico uma vacina multivalente contra *C. auris*. Esse fungo também foi estudado por Khan *et al.* (2022) que a partir da abordagem de proteômica subtrativa assistida identificou 7 proteínas permitindo elaborar vacinas multi-epítomos que apresentaram alta antigenicidade e não alérgicas.

A criptococose causada por *Cryptococcus neoformans* permanece um grande desafio terapêutico é uma importante causa de mortalidade global representando um

importante fungo nas infecções invasivas que tendem acometer populações imunocomprometidas (Wang *et al.*, 2024). A abordagem adotada por Wang *et al.* 2019 que foi discutida anteriormente, sendo utilizado um cepa mutante *Cryptococcus neoformans* (fbp1 Δ) morta por calor (HK-fbp1) despertou uma proteção contra a infecção por *C. neoformans* mesmo na ausência de células T CD4⁺.

Vacinas de subunidade baseadas em partículas de glucano (GP), que utiliza a estrutura da parede celular de *Saccharomyces cerevisiae*, possibilita reconhecimento imunológico e a ativação do sistema complementar. Essas partículas carregam os antígenos proteicos, permitindo sua entrega eficaz a fagócitos, incluindo células dendríticas (Hester *et al.* 2020). Nos estudos de Hester *et al.* (2020) e Specht *et al.* (2022), foram identificados sete novos antígenos de *Cryptococcus neoformans* (Cpd1, Glo1, Blp4, Sacch, Mep1, 3143 e 4874) que junto aos estudados anteriormente (Cda1, Cda2, Cda3 e Sod1) conferiram proteção a camundongos contra um desafio letal com *C. neoformans* principalmente a GP-Cda2 que foi o mais protetor seguido por GP-Cda1, reforçando o potencial dessa estratégia vacinal no combate à criptococose.

Em modelos murinos, tanto imunocompetentes quanto imunocomprometidos, observou-se que *C. neoformans* desprovido do gene que codifica a esterilglicosidase (Δ sgl1) confere proteção contra criptococose. Essa proteção parece estar relacionada ao acúmulo de esterilglicosídeos (SGs), uma vez que a esterilglicosidase normalmente catalisa a degradação desses glicolipídios. Para investigar essa hipótese, o estudo avaliou se a atividade dos SGs é suficiente para o efeito protetor induzido pela cepa Δ sgl1. Foi observado o acúmulo de SGs alterou diversas propriedades do glucuronoxilomanano (GXM), o principal polissacarídeo da cápsula fúngica, e concomitantemente, observou-se um aumento nos níveis de células dendríticas e de células T CD4⁺ no oitavo dia em camundongos vacinados com a cepa Δ sgl1, reforçando a hipótese de que os SGs desempenham um papel crucial na imunidade protetora (Colombo *et al.*, 2019). Posteriormente Normile *et al.* (2022) sugerem em seu trabalho que *C. neoformans* Δ sgl1 estimula as células T $\gamma\delta$ a produzir IFN- γ e IL-17A por meio de uma interação protetora mediada por Receptor do tipo Toll 2 (TLR2) e GXM/SGs, demonstrando que esse mecanismo imunológico se mantém ativo mesmo em condições de deficiência de células T CD4⁺.

Ademais a vacinação com ZNF2 inativada por calor ofereceu proteção duradoura sem recidiva após exposição a cepa letal de *Cryptococcus neoformans* protegendo os camundongos mesmo com depleção de células TCD4+. Sendo ZNF2 um fator de transcrição que direciona a transição da levedura para a hifa do *Cryptococcus* e afeta profundamente a interação criptocócica com o hospedeiro em que a sua superexpressão impulsiona o crescimento filamentosos, atenua a virulência criptocócica e provoca respostas imunes protetoras do hospedeiro. Diante disso, a uma esperança de desenvolver uma vacina eficaz com proteção duradoura para indivíduos imunocomprometidos (Pham *et al.*, 2023).

Histoplasma capsulatum é um fungo patogênico oportunista que representa um grave risco para indivíduos imunocomprometidos, especialmente aqueles infectados pelo HIV. Após a inalação dos esporos, o fungo alcança o sistema respiratório e sofre transição para a forma leveduriforme, essencial para sua sobrevivência e disseminação no hospedeiro (Almeida *et al.*, 2023). Para combater essa ameaça a saúde pública, principalmente nacional, existem estudos como o da Kischkel *et al.* (2021) que mapeou através de técnicas baseadas em proteômica e bioinformática epítomos do *Histoplasma capsulatum* sendo identificado a proteína de choque térmico 60 (HSP60), enolase e HSC82 que ao ser incorporadas a partículas de glucano (GPs) resulta em uma proliferação de linfócitos T CD4+ e CD8+ e estimulação da produção de IFN- γ e IL-17. Almeida *et al.* (2023) também utilizou abordagens bioinformáticas, como a vacinologia reversa e genômica subtrativa, para prever possíveis alvos proteicos, contribuindo para a identificação de potenciais candidatos vacinais. O estudo destacou proteínas essenciais de *Histoplasma capsulatum*, como a β -1,3-glucanosiltransferase, uma enzima envolvida na síntese e alongamento de β -1,3-glucanos. Além disso, essa enzima está presente em outros fungos, podendo ser explorada no desenvolvimento de vacinas com potencial de reação cruzada. Além do estudo mencionado acima, não foram identificados outros trabalhos publicados envolvendo vacinas experimentais durante o período estipulado para esta revisão.

A paracoccidioidomicose (PCM) constitui uma doença fúngica sistêmica decorrente da infecção por fungos termodimórficos do gênero *Paracoccidioides* que é constituído *Paracoccidioides brasiliensis* e pela espécie *P. lutzii* (Silva *et al.*, 2021). Em uma vacina que contém peptídeo 10 (P10), derivado da glicoproteína do *Paracoccidioides brasiliensis*, estando adsorvida ao lipossoma formado pelo

adjuvante CAF01 foi utilizada por Araújo et al. (2020) para vacinar camundongos infectados com *P. Brasiliensis* induziu uma resposta imune celular efetiva, caracterizada pelo aumento de citocinas Th17. Essa resposta foi associada a reduções significativas da carga fúngica pulmonar e ao desenvolvimento de respostas protetoras no tecido granulomatoso. AC et al. (2020) também estudou a vacina baseada no peptídeo P10 associado a uma nanopartícula conjugada com quitosana, polímero catiônico de baixo custo amplamente empregado na formulação de nanopartículas, que induziu uma resposta imune mista Th1/Th2, contribuindo para a redução da carga fúngica. Além disso, essa abordagem permite a utilização de quantidades menores de P10 em comparação com outros métodos, ao mesmo tempo em que minimiza os danos ao tecido pulmonar dos camundongos infectados com *P. brasiliensis*.

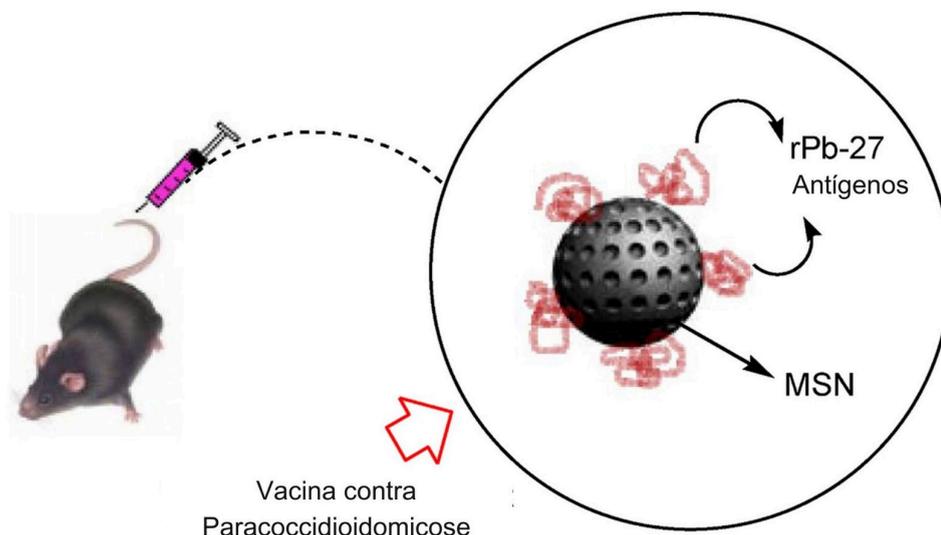
Este estudo avaliou a eficácia terapêutica e profilática da nanoformulação da vacina CHO-rPb27, utilizando nanopartículas de quitosana (CHO) como sistema de entrega do antígeno rPb27, contra a paracoccidiodomicose experimental (PCM). Os resultados demonstraram que ambas as abordagens foram eficazes no controle da infecção pulmonar por *P. brasiliensis*, induzindo uma resposta imune celular e humoral robusta, com aumento dos níveis de IgG total específica anti-Pb27. Além disso, a vacinação profilática levou a um aumento significativo das citocinas pró-inflamatórias IL-1, IL-6 e TNF- α , contribuindo para a redução do dano tecidual crônico e a preservação da função pulmonar em camundongos (Morais et al., 2024)

As vesículas extracelulares (EVs) são estruturas de bicamada lipídica liberadas por células fúngicas, atuando no transporte e entrega de substâncias ao meio extracelular. O trabalho de Baltazar et al. (2021) investigou o uso de EVs derivadas de *Paracoccidoides brasiliensis* como ferramenta de imunização em um modelo murino de PCM. Camundongos foram imunizados com duas doses de EVs associadas ao adjuvante Montanide e posteriormente infectados com *P. brasiliensis*. A imunização induziu produção de IgM e IgG in vivo, os camundongos imunizados apresentaram ativação de linfócitos T, mobilização de células natural killer (NKT) para os pulmões infectados, foi obtido melhora no perfil histopatológico e redução da carga fúngica. Esses achados indicam que as EVs de *P. brasiliensis* podem modular a resposta imune do hospedeiro, reforçando seu potencial como candidatas a imunizantes.

A nanopartículas de sílica mesoporosa (MSNs) têm despertado interesse

devido à sua capacidade recentemente descoberta de potencializar a resposta imune, funcionando como um adjuvante inovador em vacinas. Diante disso, Soares *et al.*, (2020) investigou o uso de nanopartículas mesoporosas SBA-16 e SBA-16 silanizadas (APTES-SBA-16) como adjuvantes vacinais contra *P. brasiliensis* em que a proteína antigênica rPb27 foi incorporada a ambas as matrizes mesoporosas (Figura 9). Sendo analisado o carregamento do antígeno, sua liberação *in vitro* e *in vivo* confirmando uma liberação sustentada do antígeno sem apresentar citotoxicidade mostrando-se promissor a utilização das nanopartículas APTES-SBA-16 como adjuvante para vacinas contra paracoccidiodomicose.

Figura 8: Vacina CHO-rPb27



Fonte: adaptado de Soares et al., 2020.

Ademais, Silva *et al.* (2021) procurou identificar peptídeos imunoestimuladores em *Paracoccidoides lutzii* que pudessem ser desenvolvidos como terapêuticos. Utilizando ferramentas de bioinformática e proteômica foi identificado 18 peptídeos com predição a imunogenicidade, desses foram separados os mais promissores para serem sintetizados e aplicados em linfócitos obtidos de camundongos imunizados ou infectados com *P. lutzii*. Foi notado o envolvimento desses peptídeos com proliferação de células T CD4, T CD8 e aumentos de IFN- γ . Então, esses peptídeos imunogênicos de *Paracoccidoides lutzii* poderão ser empregados para desenvolver novas abordagens vacinais, valendo salientar a importância desse estudo sendo o único direcionado ao *Paracoccidoides lutzii* no intervalo dos anos estabelecidos nesta revisão.

A esporotricose é uma micose subcutânea causada principalmente pela

inoculação traumática de diferentes espécies do gênero *Sporothrix*, afetando humanos e animais com sua distribuição geográfica universal, embora seja endêmica na América Latina, principalmente no Brasil (Portuondo *et al.*, 2022).

A descoberta da enolase na parede celular do *Sporothrix spp.*, uma enzima associada ao aumento da virulência e à capacidade de colonização e disseminação, revelou sua maior presença no *Sporothrix brasiliensis*, o que coincide com o fato dessa espécie ser a mais virulenta do gênero. Com base nessa evidência, Portuondo *et al.* (2019) desenvolveram uma vacina utilizando a enolase recombinante de *Sporothrix schenckii* (rSsEno) com o adjuvante Montanide Pet-GelA (PGA) que induziu uma resposta Th1/Th2 com aumento da produção de anticorpos específicos nos camundongos infectados com *S. brasiliensis* proporcionando aumento da sobrevivência. Foi também realizada imunização passiva de camundongos com soro anti-rSsEno obtido através dos camundongos vacinados resultando na redução da carga fúngica no baço e fígado. Concluindo na enolase sendo um bom alvo para vacinas contra esporotricose. Um estudo realizado por Batista-Duarte *et al.* (2022) complementa informações a respeito do estudo passado em que houve uma melhoria da imunogenicidade da vacina rSsEno com PGA após a depleção das células T reguladoras (Tregs), possui papel no controle de respostas imunes, possibilitando aumento da resposta Th1 colaborando também com a redução da carga fúngica na pele e fígado dos camundongos com esporotricose pelo *S. brasiliensis*. O Quadro 1 apresenta um resumo das vacinas discutidas anteriormente, organizando seus principais achados.

Quadro 1: Vacinas em desenvolvimento para fungos de importância médica

FUNGO	TIPO VACINAL	ADJUVANTE S	FASE	MECANISMO DE ESTIMULAÇÃO IMUNE
<i>Aspergillus fumigatus</i>	Vacina de subunidade recombinante, baseada nos antígenos Asp f 3 e Asp f 9, formulada em lipossomas (VesiVax® Af3/9). (Slarve <i>et al.</i> , 2022)	lipossoma Tucaresol	Pré-clínico em modelo murino.	Aumento de IL-4 e anticorpos IgG1
	Vacina com conídio de <i>A. fumigatus</i>		Pré-clínico em modelo	Acúmulo de esterilglicosídeos pode facilitar e ativar uma resposta imune antifúngica do

	Δ sglA mutante vivo atenuado ou morto por calor (Fernandes <i>et al.</i> , 2022)	-	murino.	hospedeiro por meio da ligação de PRRs.
	Vacina de subunidade recombinante <i>AF.KEX1</i> (Rayens <i>et al.</i> , 2021)	TiterMax: Esqualeno	Pré-clínico em modelo murino.	Induzindo uma resposta imune humoral significativa, com altos títulos de IgG.
	Vacina de antígeno Cat1p modelo CpG (Bozza <i>et al.</i> , 2021)	Antagonista CCR4 (SP50)	Pré-clínico em modelo murino.	Sem mecanismo estabelecido, mas se tem a hipótese de um provável aumento na resposta das células T citotóxicas CD8 +
	Vacina de subunidade panfúngica NXT-2 (Rayens <i>et al.</i> , 2022)	TiterMax: Esqualeno	Pré-clínico em modelo murino.	Morte opsonofagocítica
	Vacina panfúngica HK -fbp1 (Wang <i>et al.</i> , 2019)	-	Pré-clínico em modelo murino.	Aumento da resposta por T CD4+ Aumento da resposta por T CD8 + (depleção de células TCD4+)
<i>Candida albicans</i>	Vacina de subunidade Als3 e Hyr1 (Singh <i>et al.</i> , 2022)	Adjuvante completo de Freund/Adjuvant e incompleto de Freund	Pré-clínico em modelo murino neonatais.	Aumento de IgG
	Vacina NDV-3A (Alqarihi <i>et al.</i> , 2019)	Adjuvante de alúmen	Pré-clínico em modelo murino.	Aumento de IgG específica para rAls3p-N
	PCA2/vacina de baixa virulência (Bono <i>et al.</i> , 2021)	-	Pré-clínico em modelo murino.	Células tronco hematopoiéticas mobilizadas e aumento de TNF- α e IL-6
	Cepas de <i>Candida dubliniensis</i> avirulenta. (Lilly <i>et al.</i> , 2021)	-	Pré-clínico em modelo murino.	Células derivadas de medula óssea supressoras (MDSCs) granulocíticas putativas Ly6G + Gr-1+
	Nanopartículas (NPs) + Hsp 90-CTD (Jin <i>et al.</i> , 2022)	Polietilenoimina	Pré-clínico em modelo murino.	Diferenciação induzida de células B em células plasmáticas de vida longa.
	Ghost <i>Candida auris</i> Ag-NPs /Au-NPs (Abdelnaby <i>et al.</i> ,	Nanopartículas de prata e ouro Ag-NPs / Au-NPs	Pré-clínico em modelo murino.	Aumento na produção de IFN- γ .

	2022)			
	Vacina FM-SNAP (Fba + Met6) (Huang <i>et al.</i> , 2024)	Lipídio monofosforílico sintético e QS-21.	Pré-clínico em modelo murino.	Th1/Th2, estimulando a produção de IgG específica e ativando células T produtoras de TNF- α , IL-2 e IFN- γ .
	Vacina MP12 (Fba + Met6) (Adams <i>et al.</i> , 2024)	Adjuplex	Pré-clínico em modelo murino.	Induzindo uma resposta imune humoral aumentando IgG1 e IgG2a.
	Vacina 3P-KLH (Diez <i>et al.</i> , 2024)	Alhydrogel	Pré-clínico em modelo murino.	Anticorpos específicos 3P-KLH.
	Vacina AH (Jia <i>et al.</i> , 2024)	Fosfato de alumínio AIPO4	Pré-clínico em modelo murino	Th1 eTh17 (IFN- γ e IL-17A).
Candida auris	Vacina NDV-3A (Singh <i>et al.</i> , 2019)	Adjuvante de alúmen	Pré-clínico em modelo murino	Morte opsonofagocítica por anticorpos anti Als3p.
	Vacina FM-SNAP (Fba + Met6) (Huang <i>et al.</i> , 2024)	Lipídio monofosforílico sintético e QS-21.	Pré-clínico em modelo murino.	Th1/Th2, estimulando a produção de IgG específica e ativando células T produtoras de TNF- α , IL-2 e IFN- γ .
Cryptococcus neoformans	Vacina panfúngica HK -fbp1 (Wang <i>et al.</i> , 2019)	-	Pré-clínico em modelo murino.	Aumento da resposta por T CD4+ Aumento da resposta por T CD8 + (depleção de células TCD4+).
	GP-Cda1 e GP-Cda2 (Hester <i>et al.</i> , 2020) e (Specht <i>et al.</i> , 2022)	Partícula de glucano (GP)	Pré-clínico em modelo murino	Respostas Th1 e Th17.
	Vacina de célula atenuada Δ sgl1 (Colombo <i>et al.</i> , 2019)	Esterilglicosídeo (SG)	Pré-clínico em modelo murino	Aumento nos níveis de células dendríticas e células T CD4+
	Vacina ZNF2 (Pham <i>et al.</i> , 2023)	-	Pré-clínico em modelo murino	Aumento da resposta por T CD4+ Aumento da resposta por T CD8 + (depleção de células TCD4+)
Histoplasma capsulatum	Potenciais alvos para vacinas : HSP60 , enolase, HSC82. (Kischkel <i>et al.</i> , 2021)			Aumento de resposta T CD4+, T CD8+ e estimulação da produção de IFN- γ e IL-17
Paracoccidioides spp.	Vacina P10 (Araújo <i>et al.</i> , 2020).	Lipossoma catiônico CAF01	Pré-clínico em modelo murino	Resposta Th17

	Vacina P10 (AC <i>et al.</i> , 2020)	Nanopartículas de quitosana	Pré-clínico em modelo murino	Resposta Th1 e Th17
	Vacina CHO-rPb27 (Soares <i>et al.</i> , 2020)	Nanopartículas de quitosana	Pré-clínico em modelo murino	Aumento de IgG anti anti-Pb27, IL-1, IL-6 e TNF- α
	Vacina de EVs de <i>P. brasiliensis</i> (Baltazar <i>et al.</i> , 2021)	Montanide	Pré-clínico em modelo murino	Aumento IgM e IgG. Ativação de linfócito T e mobilização de células NKTs.
<i>Sporothrix spp.</i>	rSsEno (Portuondo <i>et al.</i> , 2019)	Montanide Pet-GelA (PGA)	Pré-clínico em modelo murino	Maiores níveis de IgG e aumento das respostas Th1 e Th2

Fonte: Autor, 2025.

A imunoterapia tem emergido como uma estratégia terapêutica inovadora no combate a diversas doenças, incluindo infecções fúngicas. Nos últimos anos, seu desenvolvimento tornou-se ainda mais relevante devido às limitações dos tratamentos convencionais, como a resistência aos antifúngicos e a escassez de opções farmacológicas (Williams *et al.*, 2020). Nesse contexto, o Quadro 2 organiza as principais imunoterapias estudadas a seguir nessa revisão.

Como imunoterapia voltada para *Aspergillus fumigatus* foi observado a existência de estudos como o da Seif *et al.* (2022) que desenvolveu uma terapia com células CAR T para o *Aspergillus fumigatus* (af-CAR) direcionado a um antígeno presente na parede das hifas permitindo que as células T Af-CAR reconheçam especificamente essas hifas sem reatividade cruzada com tecido humano. Essas células produziram perforina e granzima B, que causam dano direto às hifas, e foi produzido citocinas que ativam e recrutam macrófagos criando uma resposta imune que resultou na redução da carga fúngica nos camundongos imunodeficientes aumentando a sua sobrevivência em 80%.

Outro estudo relevante foi conduzido por Koukoulis *et al.* (2021) para o tratamento de infecções em pacientes imunocomprometidos. Os pesquisadores desenvolveram uma terapia celular com células T resistentes a glicocorticoides, denominada células T Cerberus (Cb-STs), capazes de combater infecções causadas por múltiplos patógenos, incluindo vírus e o fungo *Aspergillus fumigatus*. No caso da infecção fúngica, os autores relataram que a ação das Cb-STs promoveu a lise das hifas por meio da liberação de IFN- γ e ativação de fagócitos.

Os estudos sobre imunoterapia para *Candida albicans* incluem o desenvolvimento de anticorpos monoclonais direcionados às proteínas da parede celular da *C. albicans* (Utr2 e Pga31) com o objetivo de tratar a candidíase invasiva. Foi demonstrado que esses anticorpos monoclonais apresentam maior afinidade pelas hifas, inibindo o processo de filamentação e promovendo a opsonização, o que facilita a fagocitose do fungo. Como resultado, houve melhora na sobrevivência dos camundongos, com redução da carga fúngica nos rins, baço e cérebro, além de eficácia contra cepas resistentes (Palliyil *et al.*, 2022).

A imunoglobulina intravenosa (IGIV) foi aprovada para o tratamento de pacientes com distúrbios de imunodeficiência e passou a ser utilizada como terapia ou profilaxia complementar para sepse e choque séptico. Xin *et al.* (2023) analisaram 18 amostras comerciais de IGIV com o objetivo de detectar a presença de anticorpos específicos para epítomos peptídicos de superfície da *Candida albicans* e *Candida auris* (Fba, Met6, Hwp1, Pkg1 e β -(Man)₃). Os resultados do estudo foram positivos, demonstrando que a IGIV foi eficaz na redução da carga fúngica e na melhora da sobrevivência em camundongos infectados com *C. auris* e *C. albicans*. Além disso, constatou-se que a combinação de IGIV com anfotericina B proporcionou uma taxa de sobrevivência superior em comparação ao uso isolado da IGIV.

Discutindo adiante sobre *Cryptococcus neoformans*, Silva *et al.* (2021) trabalhou no desenvolvimento de uma terapia com células CAR T específico para o glucuronoxilomanano (GXMR-CAR), polissacarídeo importante já discutido anteriormente, a fim de que essas células reconheçam e destruam o fungo. As células GXM-CAR foram capazes de se ligar ao GXM formando aglomerados, liberando INF- γ e granzima que no modelo murino de infecção pulmonar por *Cryptococcus neoformans* o tratamento com GXM-CAR conseguiu reduzir as chamadas células titãs ou gigantes, que é um recurso utilizado pelo fungo de aumentar seu tamanho para evitar a fagocitose, nos pulmões demonstrando potencial terapêutico.

Assim como outras doenças fúngicas, a paracoccidiodomicose também demanda estratégias imunoterapêuticas. Souza *et al.* (2019) desenvolveram uma possível abordagem utilizando uma vacina de DNA, pVAX1-PB_HSP60, que codifica a proteína de choque térmico do fungo *Paracoccidioides brasiliensis* em um modelo murino de paracoccidiodomicose. A administração de três doses da vacina apresentou resultados positivos, induzindo uma resposta imune Th1 e Th17, com

aumento da produção de IFN- γ , TNF, IL-6 e IL-17. Além disso, observou-se a contenção do *P. brasiliensis* por meio da formação de granulomas compactos nos pulmões, limitando a disseminação fúngica, reduzindo a carga pulmonar e minimizando a lesão tecidual. O estudo de Morais *et al.* (2024) sobre o uso de nanopartículas de quitosana para a entrega do antígeno rPb27 também foi aplicado ao tratamento da paracoccidiodomicose, resultando na produção de anticorpos específicos, citocinas pró-inflamatórias e na atenuação da fibrose pulmonar.

Durante a pesquisa de publicações não foram encontrados estudos que investiguem estratégias imunoterapêuticas direcionadas ao tratamento de infecções causadas por *Histoplasma capsulatum* e *Sporothrix spp.*, evidenciando uma lacuna na literatura e a necessidade de futuras pesquisas que explorem o potencial da imunoterapia para esses patógenos.

Quadro 2: Imunoterapias direcionadas para seus respectivos fungos.

FUNGOS	IMUNOTERAPIA	MECANISMO IMUNE
<i>Aspergillus fumigatus</i>	Células T Af-CAR (Seif <i>et al.</i> , 2022)	Produção de perforina e granzima B Ativação de macrófagos
	Células T cerberus (Cb-STs) (Koukoulas <i>et al.</i> , 2021)	Destruição das hifas
<i>Candida albicans</i> e <i>Candida auris</i>	Imunoglobulina IgIV (Xin <i>et al.</i> , 2023)	IgGs específicas para <i>C. Albican</i> e <i>Auris</i>
	Anticorpos Monoclonais (mAbs) anti-Pga31 e Utr2 (Palliyil <i>et al.</i> , 2022)	Aumento da fagocitose Redução da filamentação
<i>Cryptococcus neoformans</i>	CAR-T (GXMR-CAR) (Silva <i>et al.</i> , 2021)	Produção de granzimas Ativação de macrófagos
<i>Paracoccidioide s spp.</i>	Vacina de DNA (pVAX1-PB_HSP60) (Souza <i>et al.</i> , 2019)	Indução de resposta Th1/Th17 Aumento de IFN- γ , TNF, IL-17
	Vacina CHO-rPb27 (Morais <i>et al.</i> 2024)	Aumento de IgG anti anti-Pb27,IL-1, IL-6 e TNF- α
<i>Histoplasma capsulatum.</i>	Não encontrado estudos relacionados a imunoterapia	
<i>Sporothrix spp</i>	Não encontrado estudos relacionados a imunoterapia	

6 CONCLUSÃO

Nesse estudo, ressalta-se a importância das infecções fúngicas no cenário global, com ênfase na necessidade urgente de desenvolvimento de vacinas profiláticas e terapias mais eficazes, uma vez que os tratamentos disponíveis são limitados e os fungos têm mostrado resistência crescente aos antifúngicos convencionais.

Nesse contexto, vacinas e imunoterapias representam abordagens promissoras que podem mudar o paradigma do tratamento e prevenção das infecções fúngicas. Essas estratégias têm o potencial de não apenas reduzir a mortalidade associada a essas doenças, mas também de melhorar a qualidade de vida dos pacientes e reduzir os custos com tratamentos prolongados e complicados. Embora a maioria das vacinas discutidas ainda esteja em fase pré-clínica, os resultados obtidos até o momento são promissores, trazendo esperança para o avanço dos estudos e a possibilidade de que algumas dessas formulações evoluam para fases mais avançadas de pesquisa, podendo, no futuro, ser aprovadas para uso em humanos.

O estudo também revelou que a falta de investimentos específicos e a escassez de programas de pesquisa voltados para infecções fúngicas no Brasil e em muitos outros países dificultam o avanço de soluções terapêuticas eficazes. A inexistência de programas nacionais de financiamento e a ausência de uma abordagem estruturada para o desenvolvimento de vacinas e imunoterapias fúngicas são fatores que retardam a inovação nessa área crítica. Outro fator preocupante é a ausência de dados epidemiológicos consolidados no Brasil sobre micoses que o próprio Ministério da Saúde reconhece como endêmicas, dificultando ações eficazes de vigilância e controle dessas doenças.

Portanto, é imperativo intensificar esforços globais e nacionais para combater infecções fúngicas, com investimentos em pesquisa, inovação e políticas de saúde pública que incentivem novas terapias. Este trabalho contribui para essa discussão ao abordar o desenvolvimento de vacinas e imunoterapias para doenças fúngicas, destacando possibilidades promissoras que podem ser aprimoradas e estudadas mais profundamente. Além disso, identifica lacunas existentes na literatura, evidenciando a necessidade de estudos específicos para determinados fungos que ainda carecem de atenção científica.

REFERÊNCIAS

- ABDELNABY, Maii A. et al. Synthesis and evaluation of metallic nanoparticles-based vaccines against *Candida albicans* infections. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 68, p. 102862, 2022.
- AC, Oliveira Souza et al. Intranasal Vaccine Using P10 Peptide Complexed within Chitosan Polymeric Nanoparticles as Experimental Therapy for Paracoccidioidomycosis in Murine Model. **Journal of Fungi (Basel, Switzerland)**, v. 6, n. 3, p. E160-E160, 2020.
- ADAMS, Abby L. et al. O peptídeo conjugado sintético Fba-Met6 (MP12) induz resistência mediada por complemento contra *Candida albicans* disseminada. **Vacina**, v. 39, n. 30, p. 4099-4107, 2021.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **Alerta de Risco GVMIMS/GGTES/Anvisa nº 01/2023**. São Paulo, SP: ANVISA, 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/comunicados-de-risco-1/alerta-candida-auris-em-sp-09-06-2023.pdf>. Acesso em: 13 fev. 2025.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **Nota Técnica GVMIMS/GGTES/Anvisa nº 11/2020**. Brasília, DF: ANVISA, 2020. 36 p. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/notas-tecnicas/2020/nota-tecnica-gvims_n-11_2020_orientacoes_candida-auris_21-12-2020.pdf. Acesso em: 13 fev. 2025.
- AKHTAR, Nahid et al. In-silico design of a multivalent epitope-based vaccine against *Candida auris*. **Microbial Pathogenesis**, v. 155, p. 104879, 2021.
- ALBA-FIERRO, Carlos A. et al. Molecular components of the *Sporothrix schenckii* complex that induce immune response. **Current microbiology**, v. 73, p. 292-300, 2016.
- ALMEIDA, Paula Cristina Silva et al. Comparative genomics of *Histoplasma Capsulatum* and prediction of new vaccines and drug targets. **Journal of Fungi**, v. 9, n. 2, p. 193, 2023.
- ALQARIHI, Abdullah et al. NDV-3A vaccination prevents *C. albicans* colonization of jugular vein catheters in mice. **Scientific reports**, v. 9, n. 1, p. 6194, 2019.
- ALVES, Adriana Rodrigues. Histoplasmose no Brasil. In: **Histoplasmose no Brasil**. 2020. p. 36-36.

ARAÚJO, Marcelo Valdemir de et al. Therapeutic vaccination with cationic liposomes formulated with dioctadecyldimethylammonium and trehalose dibehenate (CAF01) and peptide P10 is protective in mice infected with *Paracoccidioides brasiliensis*. **Journal of Fungi**, v. 6, n. 4, p. 347, 2020.

BALTAZAR, Ludmila Matos et al. Protective response in experimental *Paracoccidioidomycosis* elicited by extracellular vesicles containing antigens of *Paracoccidioides brasiliensis*. **Cells**, v. 10, n. 7, p. 1813, 2021.

BARROS, Mônica Bastos de Lima; DE ALMEIDA PAES, Rodrigo; SCHUBACH, Armando Oliveira. *Sporothrix schenckii* and Sporotrichosis. **Clinical microbiology reviews**, v. 24, n. 4, p. 633-654, 2011.

BATISTA-DUHARTE, Alexander et al. A depleção seletiva de células T reguladoras aumenta a imunogenicidade de uma vacina baseada em recombinantes contra *Sporothrix* spp. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 12, p. 1084526, 2023.

BONO, Cristina et al. GM-CSF programs hematopoietic stem and progenitor cells during *Candida albicans* vaccination for protection against reinfection. **Frontiers in Immunology**, v. 12, p. 790309, 2021.

BOZZA, Silvia et al. Small molecule CCR4 antagonists protect mice from aspergillus infection and allergy. **Biomolecules**, v. 11, n. 3, p. 351, 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Situação epidemiológica das micoses endêmicas**. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/m/micoses-endemicas/situacao-epidemiologica>. Acesso em: 14 dez. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Com auxílio de plataforma, Saúde implanta vigilância de micoses endêmicas no Brasil**. 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2024/outubro/com-auxilio-de-plataforma-saude-implanta-vigilancia-de-micoses-endemicas-no-brasil>. Acesso em: 24 marc. 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria GM/MS nº 6.734, de 18 de março de 2025. **Dispõe sobre a Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde pública nos serviços de saúde públicos e privados em todo o território nacional**. Diário Oficial da União: seção 1, Brasília, DF, 19 mar. 2025. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-gm/ms-n-6.734-de-18-de-marco-de-2025-620767223>. Acesso em: 16 abr. 2025.

CANOUI, E.; LAUNAY, O. Histoire et principes de la vaccination. **Revue des maladies respiratoires**, v. 36, n. 1, p. 74-81, 2019.

CHECHI, Jéssica L. et al. Vaccine development for pathogenic fungi: current status and future directions. **Expert Review of Vaccines**, v. 22, n. 1, p. 1136-1153, 2023.

COLOMBO, Ana Caroline et al. Cryptococcus neoformans glucuronoxylomannan and sterylglucoside are required for host protection in an animal vaccination model. **MBio**, v. 10, n. 2, p. 10.1128/mbio.02909-18, 2019.

CONCEPTDRAW. **Medical Mycology**. *ConceptDraw*, [s.d.]. Disponível em: <https://www.conceptdraw.com/samples/medical-mycology>. Acesso em: 20 fev. 2025.

CRAMER, Robert A. A Fungal Sterylglucosidase at the Intersection of Virulence, Host Immunity, and Therapeutic Development. **Mbio**, v. 13, n. 6, p. e02425-22, 2022.

DA ROCHA, Wilma Raianny Vieira et al. Gênero Candida-Fatores de virulência, epidemiologia, candidíase e mecanismos de resistência. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 4, p. e43910414283-e43910414283, 2021.

DA SILVA, Thiago Aparecido et al. Glucuronoxylomannan in the Cryptococcus species capsule as a target for Chimeric Antigen Receptor T-cell therapy. **Cytotherapy**, v. 23, n. 2, p. 119-130, 2021.

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

DAHRI, Mohammad et al. Biomaterial-based delivery platforms for transdermal immunotherapy. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 165, p. 115048, 2023.

DE ABREU ALMEIDA, Marcos et al. The occurrence of histoplasmosis in Brazil: A systematic review. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 86, p. 147-156, 2019.

DE OLIVEIRA, Beatriz Almeida; GOMIDE, Lígia Maria Micai. Imunoterapia no tratamento do Câncer. **Revistas Publicadas FIJ-até 2022**, v. 1, n. 2, p. 89-100, 2020.

DE SÁ VILELA FILHO, Alexander et al. Vacinas para Covid-19: Uma revisão de literatura. **Brazilian Journal of Development**, v. 8, n. 1, p. 1880-1901, 2022.

DIEZ, Ander et al. A novel Candida albicans Als3, Hwp1 and Met6 derived complex peptide protects mice against hematogenously induced candidiasis. **Vaccine**, v. 42, n. 20, p. 125990, 2024.

DOMINGUES, Carla Magda Allan Santos et al. Vacina Brasil e estratégias de formação e desenvolvimento em imunizações. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 28, p. e20190223, 2019.

FERNANDES, Caroline Mota et al. Vaccination with live or heat-killed *Aspergillus fumigatus* Δ *sglA* conidia fully protects immunocompromised mice from invasive aspergillosis. **MBio**, v. 13, n. 5, p. e02328-22, 2022.

FERREIRA, Marcelo Simão; BORGES, Aécio Sebastião. Histoplasmose. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 42, p. 192-198, 2009.

FREITAS, Waleriano Ferreira de. Epidemiologia e manejo da criptococose no Distrito Federal, Brasil. 2023.

GIACOMAZZI, Juliana et al. The burden of serious human fungal infections in Brazil. **Mycoses**, v. 59, n. 3, p. 145-150, 2016.

GIOLO, Muriel Padovani; SVIDZINSKI, Terezinha Inez Estivalet. Fisiopatogenia, epidemiologia e diagnóstico laboratorial da candidemia. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 46, p. 225-234, 2010.

GÓES, Alfredo Miranda de et al. Paracoccidioidomicose (doença de Lutz-Splendore-Almeida): etiologia, epidemiologia e patogênese. **Rev. méd. Minas Gerais**, 2014.

GONZALEZ, Angel; HERNANDEZ, Orville. New insights into a complex fungal pathogen: the case of *Paracoccidioides* spp. **Yeast**, v. 33, n. 4, p. 113-128, 2016.

GREMIÃO, Isabella Dib Ferreira et al. Zoonotic epidemic of sporotrichosis: cat to human transmission. **PLoS pathogens**, v. 13, n. 1, p. e1006077, 2017.

HAHN, Rosane Christine et al. Paracoccidioidomycosis: current status and future trends. **Clinical microbiology reviews**, v. 35, n. 4, p. e00233-21, 2022.

HESTER, Maureen M. et al. Proteção de camundongos contra criptococose experimental usando vacinas baseadas em partículas de glucano contendo novos antígenos recombinantes. **Vacina**, v. 38, n. 3, p. 620-626, 2020.

HUANG, Wei-Chiao et al. Liposomal Fba and Met6 peptide vaccination protects mice from disseminated candidiasis. **Msphere**, v. 9, n. 7, p. e00189-24, 2024.

JIA, Keran et al. A vacinação com proteínas de fusão de antígeno duplo induz imunidade protetora contra a infecção por *Candida albicans* em camundongos. **Vacinas e Imunoterápicos Humanos**, v. 20, n. 1, p. 2406065, 2024.

JIN, Zhao et al. Potential of polyethyleneimine as an adjuvant to prepare long-term and potent antifungal nanovaccine. **Frontiers in Immunology**, v. 13, p. 843684, 2022.

JOHNSON, Chad J. et al. O patógeno fúngico emergente *Candida auris* evita o ataque de neutrófilos. **MBio**, v. 9, n. 4, p. 10.1128/mbio.01403-18, 2018.

KHAN, Taimoor et al. A proteômica subtrativa assistiu a alvos terapêuticos que exploram e projetam uma vacina de conjunto contra *Candida auris* para indução de resposta imune. **Computadores em Biologia e Medicina**, v. 145, p. 105462, 2022.

KISCHKEL, Brenda et al. Immunoproteomic and immunopeptidomic analyses of *Histoplasma capsulatum* reveal promiscuous and conserved epitopes among fungi with vaccine potential. **Frontiers in immunology**, v. 12, p. 764501, 2021.

KOUKOULIAS, Kiriakos et al. "Cerberus" T Cells: A Glucocorticoid-Resistant, Multi-Pathogen Specific T Cell Product to Fight Infections in Severely Immunocompromised Patients. **Frontiers in Immunology**, v. 11, p. 608701, 2021.

LATGÉ, Jean-Paul; CHAMILOS, Georgios. *Aspergillus fumigatus* and Aspergillosis in 2019. **Clinical microbiology reviews**, v. 33, n. 1, p. 10.1128/cmr.00140-18, 2019.

LATGÉ, Jean-Paul. *Aspergillus fumigatus* and aspergillosis. **Clinical microbiology reviews**, v. 12, n. 2, p. 310-350, 1999.

LILLY, Elizabeth A. et al. Trained innate immunity induced by vaccination with low-virulence *Candida* species mediates protection against several forms of fungal sepsis via Ly6G⁺ Gr-1⁺ leukocytes. **MBio**, v. 12, n. 5, p. 10.1128/mbio.02548-21, 2021.

LIN, Xiaorong. *Cryptococcus neoformans*: morphogenesis, infection, and evolution. **Infection, Genetics and Evolution**, v. 9, n. 4, p. 401-416, 2009.

LOH, Jia Tong; LAM, Kong-Peng. Fungal infections: immune defense, immunotherapies and vaccines. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 196, p. 114775, 2023.

MADIGAN, Michael T. et al. **Microbiologia de Brock-14ª Edição**. Artmed Editora, 2016.

MARQUES, Sílvio Alencar. Paracoccidioidomycosis. **Clinics in dermatology**, v. 30, n. 6, p. 610-615, 2012.

MCCULLOCH, Timothy R.; WELLS, Timothy J.; SOUZA-FONSECA-GUIMARAES, Fernando. Towards efficient immunotherapy for bacterial infection. **Trends in Microbiology**, v. 30, n. 2, p. 158-169, 2022.

MORAIS, Elis Araujo et al. Nanoformulated CHO-rPb27 vaccine enhances immunity and controls infection, mitigating lung inflammation and dysfunction during experimental Paracoccidioidomycosis in mice. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 281, p. 136261, 2024.

NAMI, Sanam et al. Fungal vaccines, mechanism of actions and immunology: A comprehensive review. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 109, p. 333-344, 2019.

NICOLA, André Moraes et al. Immunological memory to fungal infections and vaccine development. **Frontiers in Immunology**, v. 13, p. 880037, 2022.

NORMILE, Tyler G. et al. A proteção vacinal por *Cryptococcus neoformans* Δ sgl1 é mediada por células T $\gamma\delta$ via sinalização TLR2. **Imunologia da mucosa**, v. 15, n. 6, p. 1416-1430, 2022.

NUNES, Maria Beatriz Mendes; BATISTA, Leônia Maria; PESSOA, Wallace Felipe Blohem. Candida auris-uma ameaça para a saúde pública no Brasil: revisão narrativa: Candida auris-a public health threat in Brazil: narrative review. **Journal Archives of Health**, v. 3, n. 2, p. 303-307, 2022.

ODOM, Audrey et al. Calcineurin is required for virulence of *Cryptococcus neoformans*. **The EMBO journal**, 1997.

OLIVEIRA, J. C. DE. **Tópicos em Micologia Médica**. 4. ed. Rio de Janeiro: [s.n.], 2014.

OROFINO-COSTA, Rosane et al. Esporotricose humana: recomendações da Sociedade Brasileira de Dermatologia para o manejo clínico, diagnóstico e terapêutico. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 97, n. 6, p. 757-777, 2022.

OROFINO-COSTA, Rosane et al. Sporotrichosis: an update on epidemiology, etiopathogenesis, laboratory and clinical therapeutics. **Anais brasileiros de dermatologia**, v. 92, n. 5, p. 606-620, 2017.

PALLIYIL, Soumya et al. Monoclonal antibodies targeting surface-exposed epitopes of *Candida albicans* cell wall proteins confer in vivo protection in an infection model. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 66, n. 4, p. e01957-21, 2022.

PATTISON, H. T.; MILLAR, B. C.; MOORE, J. E. Fungal vaccines. **British Journal of Biomedical Science**, v. 78, n. 4, p. 167-176, 2021.

PHAM, Tuyetnhu et al. A vacinação com uma cepa ZNF2 Oe de *Cryptococcus* fornece proteção duradoura contra criptococose e é eficaz em hospedeiros imunocomprometidos. **Infecção e Imunidade**, v. 91, n. 7, p. e00198-23, 2023.

POLAK, A. Combination therapy in systemic mycosis. **Journal of Chemotherapy**, v. 2, n. 4, p. 211-217, 1990.

PORTUONDO, Deivys Leandro et al. A imunização com enolase recombinante de *Sporothrix* spp. (rSsEno) confere proteção eficaz contra a esporotricose em camundongos. **Relatórios Científicos**, v. 9, n. 1, p. 17179, 2019.

POSCH, Wilfried et al. Promising immunotherapy against fungal diseases. **Expert Opinion on Biological Therapy**, v. 17, n. 7, p. 861-870, 2017.

PRISMA. **Transparent Reporting of Systematic Reviews and Meta-Analyses**. Disponível em: <https://www.prisma-statement.org/>. Acesso em: 26 mar. 2025.

RAMOS-E-SILVA, Marcia; SANTO SARAIVA, Luciana do Espirito. Paracoccidioidomycosis. **Dermatologic clinics**, v. 26, n. 2, p. 257-269, 2008.

RAYENS, Emily et al. Immunogenicity and protective efficacy of a pan-fungal vaccine in preclinical models of aspergillosis, candidiasis, and pneumocystosis. **Pnas Nexus**, v. 1, n. 5, p. pgac248, 2022.

RAYENS, Emily et al. Proteção induzida por vacina em dois modelos murinos de aspergilose pulmonar invasiva. **Fronteiras em Imunologia**, v. 12, p. 670578, 2021.

RIVERA, Amariliz; LODGE, Jennifer; XUE, Chaoyang. Harnessing the immune response to fungal pathogens for vaccine development. **Annual review of microbiology**, v. 76, n. 1, p. 703-726, 2022.

RODRIGUES, Marcio L.; ALBUQUERQUE, Priscila C. Em busca de uma mudança: a necessidade de aumentar o apoio à saúde pública e à pesquisa sobre doenças fúngicas. **PLoS doenças tropicais negligenciadas**, v. 12, n. 6, p. e0006479, 2018.

RODRIGUES, Anderson Messias et al. Current progress on epidemiology, diagnosis, and treatment of sporotrichosis and their future trends. **Journal of fungi**, v. 8, n. 8, p. 776, 2022.

RODRIGUES, Charlene MC; PLOTKIN, Stanley A. Impact of vaccines; health, economic and social perspectives. **Frontiers in microbiology**, v. 11, p. 1526, 2020.

SCHAEFER, Crislane Costa et al. Cândida auris: características clínicas de uma levedura nosocomial emergente resistente a medicamentos Candida auris: clinical characteristics of an emerging drug-resistant nosocomial yeast. **Brazilian Journal of Development**, v. 8, n. 5, p. 37062-37077, 2022.

SEIF, Michelle et al. CAR T cells targeting Aspergillus fumigatus are effective at treating invasive pulmonary aspergillosis in preclinical models. **Science Translational Medicine**, v. 14, n. 664, p. eabh1209, 2022.

SILVA, Eduardo Felipe Barbosa et al. Aspergilose pulmonar necrotizante crônica. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 35, p. 95-98, 2009.

SILVA, Leandro BR et al. Identificação de peptídeos imunogênicos potencialmente terapêuticos de espécies de Paracoccidioides lutzii. **Fronteiras em imunologia**, v. 12, p. 670992, 2021.

SILVA, Rodney Frare. Fungal infections in immunocompromised patients. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 36, p. 142-147, 2010.

SIMATUPANG, Maria Magdalena. *Candida albicans*. **Skripsi. Departemen Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara**. Sumatera Utara, 2009.

SINGH, Shakti et al. Antibodies targeting *Candida albicans* Als3 and Hyr1 antigens protect neonatal mice from candidiasis. **Frontiers in Immunology**, v. 13, p. 925821, 2022.

SINGH, Shakti et al. The NDV-3A vaccine protects mice from multidrug resistant *Candida auris* infection. **PLoS pathogens**, v. 15, n. 8, p. e1007460, 2019.

SLARVE, Matthew et al. Os antígenos recombinantes de *Aspergillus fumigatus* Asp f 3 e Asp f 9 em vacina lipossomal protegem camundongos contra aspergilose pulmonar invasiva. **Vacina**, v. 40, n. 31, p. 4160-4168, 2022.

SOARES, Daniel Cristian Ferreira et al. Mesoporous SBA-16 silica nanoparticles as a potential vaccine adjuvant against *Paracoccidioides brasiliensis*. **Microporous and Mesoporous Materials**, v. 291, p. 109676, 2020.

SOUZA, Igor Emiliano L. et al. Therapeutic effect of DNA vaccine encoding the 60-kDa-heat shock protein from *Paracoccidioides brasiliensis* on experimental paracoccidioidomycosis in mice. **Vaccine**, v. 37, n. 37, p. 5607-5613, 2019.

SPECHT, Charles A. et al. Protection of mice against experimental cryptococcosis by synthesized peptides delivered in glucan particles. **MBio**, v. 13, n. 1, p. e03367-21, 2022.

TALAPKO, Jasminka et al. *Candida albicans*—the virulence factors and clinical manifestations of infection. **Journal of Fungi**, v. 7, n. 2, p. 79, 2021.

VILANOVA, Manuel. Vacinas e imunidade. **Revista de ciência elementar**, v. 8, n. 2, 2020.

WANG, Ruiying et al. Immunological correlates of protection following vaccination with glucan particles containing *Cryptococcus neoformans* chitin deacetylases. **npj Vaccines**, v. 8, n. 1, p. 6, 2023.

WANG, Yina et al. A heat-killed *Cryptococcus* mutant strain induces host protection against multiple invasive mycoses in a murine vaccine model. **MBio**, v. 10, n. 6, p. 10.1128/mbio.02145-19, 2019.

WANG, Yina et al. A heat-killed *Cryptococcus* mutant strain induces host protection against multiple invasive mycoses in a murine vaccine model. **MBio**, v. 10, n. 6, p. 10.1128/mbio.02145-19, 2019.

WATKINS, Richard R. et al. Update on the Pathogenesis, Virulence, and Treatment of *Candida auris*. **Pathogens and Immunity**, v. 7, n. 2, p. 46, 2022.

WASSANO, Natália S.; GOLDMAN, Gustavo H.; DAMASIO, André. *Aspergillus fumigatus*. **Trends in microbiology**, v. 28, n. 7, p. 594-595, 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Fungal priority pathogens list to guide research, development and public health action**. Geneva: World Health Organization, 2022. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240060241>. Acesso em: 13 jan. 2025.

XAVIER, Melissa Orzechowski et al. *Sporothrix brasiliensis*: epidemiology, therapy, and recent developments. **Journal of Fungi**, v. 9, n. 9, p. 921, 2023.

XIN, Hong; ROSARIO-COLON, Jonathan A.; EBERLE, Karen. Novel intravenous immunoglobulin therapy for the prevention and treatment of *Candida auris* and *Candida albicans* disseminated candidiasis. **MSphere**, v. 8, n. 1, p. e00584-22, 2023.