

Universidade de Lisboa

Faculdade de Farmácia



**Aspetos atuais da utilização dos fungos para
benefício da vida humana**

Ana Lúcia Pomares Baião

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2020

Universidade de Lisboa

Faculdade de Farmácia



**Aspetos atuais da utilização dos fungos para
benefício da vida humana**

Ana Lúcia Pomares Baião

**Monografia de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas apresentada
à Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

Orientador: Professora Auxiliar, Maria Manuel Pereira Lopes

2020

*“O sucesso nasce do querer, da determinação e persistência em se chegar a um objetivo.
Mesmo não atingindo o alvo, quem busca e vence obstáculos, no mínimo fará coisas
admiráveis.”*

José de Alencar

Resumo

Os fungos estão presentes em qualquer parte do planeta, amplamente distribuídos pela natureza e, portanto, são encontrados em diferentes ambientes, sobre os animais e vegetais vivos, na matéria orgânica em decomposição, nos produtos alimentares e industriais.

Os fungos desempenham papéis vitais no ambiente. Eles são essenciais para a reciclagem de nutrientes em todos os habitats terrestres porque são os decompositores dominantes dos componentes complexos dos restos vegetais, como a celulose e a lignina. Foram capazes de desenvolver hifas para penetrar em substratos sólidos e esporos para dispersão de longo alcance. Muitos deles são patogênicos, causam muitas doenças no Homem, nas plantas e animais, mas também estabelecem simbioses mutualistas com uma ampla gama de organismos.

Os fungos possuem bastantes aplicações para benefício da vida humana. São importantes fontes de recursos, tendo grande importância em várias áreas, nomeadamente na medicina, farmácia, nutrição e biotecnologia. Na área da biotecnologia destaca-se a produção de nanopartículas, com importância na farmacologia; produção de biocombustíveis e degradação de contaminantes e a produção de enzimas que são utilizadas em diversas indústrias e possuem enorme importância a nível económico. Na agricultura apresentam um papel bastante importante na fitopatologia, e na veterinária têm relevância nas micoses produzidas, assim como na medicina. Ao longo dos anos houve também um grande desenvolvimento de fármacos, através da produção de metabolitos secundários.

Desde há muitos milhares de anos que os fungos são utilizados a nível alimentar, com a utilização de cogumelos, que podem ser recolhidos da natureza e ingeridos diretamente e no fabrico de cerveja e pão por leveduras. Atualmente são também utilizados como probióticos e prebióticos que ajudam a manter uma vida saudável.

Na natureza existem diferentes tipos de fungos. Encontram-se por todo o lado e afetam-nos todos os dias, de forma positiva ou negativa. É, por isso, importante conhecer as suas características para poder controlá-los ou explorá-los para nosso próprio benefício.

Palavras-chave: Fungos| Metabolitos secundários| Enzimas| Biotecnologia| Bioeconomia

Abstract

Fungi are present in any part of the planet, widely distributed by nature and, therefore, are found in different environments, on living animals and vegetables, in decomposing organic matter, in food and industrial products.

Fungi play vital roles in the environment. They are essential for the recycling of nutrients in all terrestrial habitats because they are the dominant decomposers of the complex components of plant remains, such as cellulose and lignin. They were able to develop hyphae to penetrate solid substrates and spores for long-range dispersion. Many of them are pathogenic, cause many diseases in humans, plants and animals, but also establish mutualistic symbiosis with a wide range of organisms.

Fungi have many applications for the benefit of human life. They are important sources of resources, having great importance in several areas, namely in medicine, pharmacy, nutrition and biotechnology. In the biotechnology area, the production of nanoparticles stands out, with importance in pharmacology; production of biofuels and degradation of contaminants and the production of enzymes that are used in several industries and have enormous economic importance. In agriculture they play a very important role in phytopathology, and in the veterinary they have relevance in the mycoses produced, as well as in medicine. Over the years there has also been a great development of drugs, through the production of secondary metabolites.

For many thousands of years, fungi have been used in food, with the use of mushrooms, which can be collected from nature and eaten directly and in the manufacture of beer and bread by yeast. Currently they are also used as probiotics and prebiotics that help to maintain a healthy life.

In nature there are different types of fungi. They are found everywhere and affect us every day, in a positive or negative way. It is, therefore, important to know their characteristics to be able to control or exploit them for our own benefit.

Keywords: Fungi| Secondary metabolites| Enzymes| Biotechnology| Bioeconomy

Abreviaturas

5-FC – 5-Flucitosina

Ache - Acetilcolinesterase

AMB – Anfotericina B

AVC – *Apical Vesical Cluster*

CMI – Concentração Mínima Inibitória

CrAFPs – *Cystein-rich Antifungal Proteins*

DM – *Diabetes Mellitus*

DNA - *Deoxyribonucleic Acid*

FDA – *Food and Drug Administration*

HIV - *Human Immunodeficiency Virus*

HSV – *Herpes Simplex Virus*

IL-2 – Interleucina 2

mRNA - *messenger Ribonucleic Acid*

MRSA- *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus*

NPs - Nanopartículas

SCO – *Single Cell Oil*

SNC – Sistema Nervoso Central

Índice

Introdução.....	12
Parte I	13
1. Aspectos gerais da Micologia	13
1.1. Características fúngicas	13
1.1.1. Estrutura fúngica.....	13
1.1.2. Nutrição e metabolismo	13
1.1.3.Crescimento fúngico.....	14
1.1.4.Taxonomia	15
Parte II.....	16
2. Fungos como patogéneos	16
2.1.Infeções superficiais.....	17
2.2. Infeções subcutâneas.....	17
2.3.Infeções sistémicas.....	18
Parte III.....	20
3. Fungos como simbiontes.....	20
3.1. Micorrizas	20
3.2. Líquenes.....	21
Parte IV	22
4. Fungos como saprófitas	22
Parte V.....	23
5. Aplicações dos fungos para benefício da vida humana.....	23
5.1. Por que são os fungos tão utilizados	23
5.2. Utilização dos fungos em processos biotecnológicos	24
5.2.1. Indústria alimentar	24
5.2.2. Produção de nanopartículas	25
5.2.3. Importância ecológica.....	27
5.2.4. Tecnologia enzimática e importância económica.....	28
Parte VI	30
6. Interesse farmacológico dos fungos.....	30
6.1.Antibióticos.....	30
6.2.Antifúngicos.....	32
6.3.Antidiabéticos	34

6.4. Outros fármacos relevantes.....	36
Conclusão	38
Referências bibliográficas	39

Introdução

A Micologia é a área da biologia que estuda os fungos. Os micologistas ocupam-se do estudo da taxonomia, sistemática, das diferentes características fúngicas, e seus efeitos benéficos e prejudiciais.

Os fungos são conhecidos há muitos milhares de anos, estando descritos em diversa bibliografia. “No período pré-histórico, os fungos comestíveis, os venenosos e os alucinogénios já eram conhecidos. No período histórico, gregos e romanos escreveram sobre o modo de separar os fungos comestíveis dos venenosos (...)” (Oliveira, 2014, p.21).

Os estudos de Robert Koch, nos finais do século XIX, foram essenciais para o desenvolvimento de técnicas que permitiram obter uma cultura pura⁽²⁾. Estas técnicas foram utilizadas para o estudo de bactérias patogénicas, mas contribuíram para o desenvolvimento da micologia⁽²⁾.

Determinadas características dos fungos, como o facto de serem seres simples, facilmente cultiváveis e com elevadas taxas de crescimento, despertou interesse nos cientistas, nomeadamente em termos de geração de energia e controlo do metabolismo⁽²⁾.

Através da aplicação da tecnologia do *deoxyribonucleic acid* (DNA) recombinante e devido às suas características peculiares, atualmente os fungos têm enorme valor para a análise de processos celulares e são utilizados como modelo para o estudo da estrutura e função genética.

Apesar disso, nos últimos anos, os fungos têm sido os principais causadores de doenças humanas, particularmente nos indivíduos imunocomprometidos ou com doenças graves, funcionando, desta forma, como oportunistas^(3,4).

Atualmente os fungos são bastante utilizados para a produção de produtos essenciais no quotidiano, como produtos alimentícios, no desenvolvimento de fármacos, e outros produtos como enzimas, tão importantes para a biotecnologia e desenvolvimento económico.

O objetivo do presente trabalho foi, portanto, reunir os aspetos positivos dos fungos e as suas aplicações atuais, que de certa forma beneficiam os seres humanos, dando ênfase à sua utilização a nível farmacológico e biotecnológico, na contribuição para a produção de diversos tipos de fármacos que hoje em dia são tão importantes para uma melhor qualidade de vida dos indivíduos.

Parte I

1. Aspectos gerais da Micologia

1.1. Características fúngicas

1.1.1. Estrutura fúngica

Os fungos são organismos eucarióticos que contêm um núcleo bem definido, mitocôndrias, complexo de Golgi e retículo endoplasmático, entre outros organelos. Possuem uma membrana celular constituída por ergosterol e distinguem-se de outros eucariontes por possuírem uma parede celular rígida composta por glicoproteínas, quitina e glucanos, que protege a célula de alterações na pressão osmótica e outras mudanças ambientais⁽⁵⁾.

Dividem-se em fungos leveduriformes e filamentosos. As leveduras reproduzem-se principalmente por gemulação, em que a célula mãe extrai uma parte de si para formar a célula filha. A célula filha pode alongar-se, formando pseudo-hifas.

Por outro lado, os fungos filamentosos são organismos multicelulares constituídos por estruturas tubulares designadas de hifas que se alongam por um processo designado de extensão apical.

As hifas podem ser cenocíticas ou septadas. Hifas cenocíticas são ocas e multinucleadas, enquanto hifas septadas são divididas por septos. As hifas juntam-se para formar uma estrutura designada de micélio. Quanto à coloração podem ser hifas hialinas ou demácias⁽¹⁾.

A forma dos fungos e as suas características são importantes para a identificação dos mesmos.

1.1.2. Nutrição e metabolismo

Os fungos são heterotróficos, ou seja, necessitam de compostos orgânicos já formados como fonte de energia, uma vez que não possuem clorofila. A sua alimentação realiza-se por absorção de nutrientes simples, através de difusão, pois a sua parede celular rígida não permite que esta ocorra de outra forma⁽⁶⁾.

A membrana plasmática é a principal barreira responsável pela entrada de nutrientes para a célula e a saída dos seus metabolitos primários, como por exemplo etanol, ácido cítrico ou glicerol e metabolitos secundários, como é o caso dos antibióticos.

Os nutrientes que os fungos necessitam são os macronutrientes, como é o caso das fontes de carbono, do oxigênio, enxofre, fósforo, potássio e magnésio, e os micronutrientes que se encontram em quantidades vestigiais e que são o cálcio, o ferro, o cobre, entre outros⁽⁶⁾. As fontes de carbono mais comuns são os açúcares, como a glucose, a celulose e o amido. Possuem reservas energéticas sob a forma de glicogênio.

Como não conseguem fixar o azoto, necessitam também que este lhes seja fornecido, na forma inorgânica, como sais de amônio ou na forma orgânica, como aminoácidos.

Relativamente às necessidades em oxigênio, a maior parte dos fungos apresenta respiração aeróbia, no entanto alguns são anaeróbios facultativos e outros anaeróbios estritos. Os fungos com respiração aeróbia são microaerófilos, ou seja, necessitam de uma baixa concentração em oxigênio.

Para que os fungos realizem a sua nutrição e obtenham os compostos essenciais às suas atividades, podem viver como saprófitas, comensais, simbiontes ou patogénicos⁽⁶⁾, interagindo dinamicamente com o meio envolvente, na procura pelos nutrientes de que necessitam.

1.1.3. Crescimento fúngico

Para que ocorra crescimento e desenvolvimento de fungos, é necessário que estejam reunidas todas as condições essenciais.

Em relação ao crescimento da hifa, esta cresce por extensão apical, ou seja a partir do ápex. Esta região é diferente do resto da hifa, uma vez que é rica em organelos, tem ausência de vacúolos, é uma zona densa de mitocôndrias e apresenta vesículas (designadas *AVC-apical vesicle cluster*). Estas vesículas são importantes para o crescimento apical, nomeadamente no transporte dos componentes da parede celular. Na grande maioria dos fungos, as vesículas formam, em conjunto com outros componentes, uma estrutura designada *Spitzenkörper* sendo que está relacionada com o crescimento e a direção de extensão da hifa. Para que ocorra a extensão da parede celular, é necessário existir a formação de novos componentes que constituem a mesma, nomeadamente quitina⁽²⁾.

As leveduras desenvolvem-se através de sucessivas divisões celulares, em determinados intervalos, eventos que permitem formar um ciclo celular dividido em 4 fases: G1, S, G2 e M⁽²⁾. A fase S representa a síntese de DNA e a fase M representa a mitose. No início da fase G1 ocorre a formação de um septo que divide a célula-mãe dando origem à célula-filha⁽²⁾.

Existem diversos fatores que são importantes para o crescimento. Relativamente à temperatura ideal de crescimento, esta varia entre os 20 e os 35°C, no entanto a maioria das espécies cresce a uma temperatura à volta dos 25°C⁽⁷⁾. Existem ainda fungos que crescem a temperaturas baixas, que são designados psicrófilos e fungos que crescem a temperaturas elevadas (fungos termófilos).

Quanto ao pH, a grande maioria dos fungos é acidófila, sendo que cresce a um pH entre os 4 e 6, no entanto existem os extremos, e, portanto, existem espécies que crescem a um pH mais ácido ou mais alcalino⁽⁷⁾.

A humidade e a luz são parâmetros importantes no crescimento dos fungos, sendo que a humidade ideal se localiza em torno da humidade de saturação⁽⁶⁾. Muitas espécies de fungos não necessitam de luz para o seu desenvolvimento, no entanto outras necessitam e podem ser designadas fototróficas.

1.1.4. Taxonomia

A evolução científica e tecnológica permitiu a sequenciação do DNA que resultou numa evolução da taxonomia fúngica no reconhecimento de espécies, através da análise comparativa de sequências de DNA⁽⁸⁾. Desta forma, uma espécie é definida como um grupo de organismos que compartilham a concordância de genealogias de múltiplos genes, com uma determinada função biológica que é conservada⁽⁸⁾.

Inicialmente existiam apenas três reinos (Animal, Vegetal e Mineral), sendo que os fungos pertenciam ao reino vegetal pelas semelhanças com as plantas. Portanto, os primeiros sistemas de classificação baseavam-se em semelhanças a nível macroscópico⁽⁸⁾. Foi a invenção do microscópio ótico que possibilitou a identificação de estruturas diferentes, o que permitiu a separação em diferentes reinos⁽⁸⁾.

Atualmente, os fungos pertencem ao reino Fungi, que se divide em 5 filós, tendo em conta principalmente as diferenças nas suas estruturas reprodutoras: filo Zigomicota, Citridiomicota, Ascomicota, Basidiomicota e Glomeromicota. Existe ainda um outro filo,

Deuteromicota ou Fungos Imperfeitos, que são caracterizados pelo facto de não possuírem um ciclo sexual conhecido. A maior parte das doenças humanas causadas por fungos são atribuídas a membros deste filo⁽⁹⁾.

A taxonomia fúngica depende da morfologia e do modo em que os esporos são produzidos. Os fungos pertencentes ao filo Zigomicota caracterizam-se por possuírem esporos sexuais de paredes espessas (zigósporos) e esporos assexuais (esporangiósporos) que se encontram numa estrutura especializada, o esporângio; os fungos pertencentes ao filo Citridiomicota possuem esporos sexuais/assexuais móveis com flagelos posteriores; os fungos incluídos no filo Ascomicota possuem ascósporos (esporos sexuais) numa estrutura designada asco e esporos assexuais designados conídios que são produzidos por células especializadas; os fungos pertencentes ao filo Basidiomicota possuem basidiósporos (esporos sexuais) que são produzidos por uma estrutura designada basídio e a maioria das espécies não produz esporos assexuais. Por fim, Glomeromicota, um filo com uma importante função, uma vez que os fungos que a ele pertencem formam associações de mutualismo, as endomicorrizas^(9,10).

Parte II

2. Fungos como patogéneos

Os fungos, por vezes, podem revelar-se bastante maléficos para o seu hospedeiro, que podem ser plantas, animais ou mesmo o Homem. No caso do ser humano, as infeções provocadas por fungos estão muito associadas a fatores determinantes nomeadamente debilidades no sistema imunitário, comorbilidades, terapêuticas ou outros fatores iatrogénicos e estilos de vida. Apesar disso, existem fungos patogénicos por si só, designados patogéneos primários, que são fungos que não necessitam que ocorram debilidades no sistema imunitário do hospedeiro para causarem doença. Os fungos são responsáveis por doenças no Homem nomeadamente as micoses, as micotoxicoses, o micetismo e as alergias. Relativamente às micoses, estas podem diferenciar-se em superficiais (cutâneas e das mucosas), subcutâneas e sistémicas (por fungos oportunistas e por patogéneos primários e endémicos).

2.1. Infecções superficiais

Infecções superficiais são características da pele, cabelos, pelos e unhas. A pitiríase versicolor, *tinea nigra*, *pedra branca*, *pedra negra*, as dermatofitoses e as candidoses são tipos de infecções superficiais.

A pitiríase versicolor é um problema de pigmentação provocado por *Malassezia* sp.^(4,11) em que há o aparecimento de manchas hiperpigmentadas ou hipopigmentadas, cobertas por escamas furfuráceas finas.

A *tinea nigra* é pouco comum e é causada por *Hortaea werneckii*, um fungo demáceo⁽¹²⁾. Caracteriza-se pelo aparecimento de máculas acastanhadas, de crescimento centrífugo, nas zonas plantares, principalmente nas palmas das mãos.

Piedra branca é provocada por *Trichosporon* sp.⁽¹¹⁾. Ocorre o aparecimento de nódulos brancos e macios na haste capilar, geralmente nos pelos e mais raramente no couro cabeludo enquanto a *pedra negra* é causada por *Piedraia hortae*⁽¹¹⁾ que forma nódulos negros e duros na haste capilar. Geralmente estes nódulos encontram-se no couro cabeludo.

As dermatofitoses são infecções causadas por dermatófitos que pertencem aos géneros *Microsporum*, *Trichophyton* e *Epidermophyton*⁽¹³⁾. A doença caracteriza-se por uma resposta inflamatória e alérgica na presença do fungo e dos seus produtos metabólicos.

As candidoses são causadas principalmente por *Candida albicans*, um fungo presente na microbiota normal do organismo humano.

2.2. Infecções subcutâneas

As infecções subcutâneas estão normalmente associadas a trauma a nível do tecido subcutâneo, onde ocorre a implantação de fungos⁽¹⁴⁾. As principais são a esporotricose, cromoblastomicose e os micetomas⁽¹⁴⁾. São mais comuns em áreas tropicais⁽¹⁴⁾.

A esporotricose é uma infecção provocada por *Sporothrix schenckii*⁽⁴⁾. Forma lesões nodulares que podem desenvolver úlceras. A infecção pode ser provocada através de trauma ou inalação e pode disseminar-se a nível articular, osso, músculo e sistema nervoso central (SNC).

Os micetomas são infecções subcutâneas que podem ser causadas por bactérias, como *Nocardia* spp., mas também por fungos⁽¹⁵⁾ como por exemplo *Madurella* e *Acremonium*. É

uma doença que apresenta sinais e sintomas característicos, como o desenvolvimento de edemas e grânulos que constituem massas do agente patogénico⁽¹⁵⁾. É endémica em zonas tropicais e subtropicais mas possui distribuição mundial⁽¹⁶⁾. Ocorre através de trauma na pele e pode-se estender a outros órgãos como os pulmões⁽¹⁵⁾.

Além destes fungos descritos, existem outros que podem ser divididos em hialinos ou demáceos, tendo em conta se são não pigmentados ou pigmentados, respetivamente⁽¹⁵⁾. Os fungos demáceos infetam principalmente indivíduos imunocomprometidos, provocando Feohifomicose e Cromoblastomicose⁽¹⁵⁾.

A feohifomicose é provocada nomeadamente por fungos dos géneros *Exophiala*, *Phialophora*, *Bipolaris*, *Exserohilum*, *Cladophialophora*, *Verruconis*, *Aureobasidium*, *Curvularia* e *Alternaria*⁽¹⁷⁾. Caracteriza-se por manifestações a nível do estrato córneo, quistos subcutâneos ou infeção invasiva, principalmente em indivíduos imunodeprimidos⁽¹⁷⁾.

A cromoblastomicose é principalmente causada por *Fonsecaea pedrosoi* e *Cladophialophora carrionii*⁽⁴⁾. Caracteriza-se pelo desenvolvimento de corpos escleróticos, de cor negra e paredes espessas.

2.3. Infeções sistémicas

Infeções sistémicas são normalmente oportunistas e ocorrem em indivíduos imunocomprometidos. Os fungos oportunistas conseguem crescer à temperatura do corpo humano⁽¹⁶⁾. São maioritariamente pertencentes aos filos Basidiomicota, Ascomicota e à ordem Mucorales⁽¹⁶⁾.

Pneumocystis jirovecii é um patogéneo que provoca pneumonia em indivíduos imunodeprimidos, principalmente com *human immunodeficiency virus* (HIV), no entanto, nos últimos anos, a maioria dos casos tem estado presente em indivíduos sem esta condição^(18,19) sendo atualmente uma das principais doenças infecciosas oportunistas em indivíduos HIV negativos⁽¹⁶⁾.

Cryptococcus encontra-se por todo o mundo. Existem duas espécies, *Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gattii*, que causam infeções no ser humano.

A meningite criptocócica ocorre por inalação de células de levedura^(18,20) que colonizam inicialmente o pulmão, podendo disseminar-se para locais extrapulmonares, nomeadamente o

SNC. *C. neoformans* e *C. gattii* enriquecem-se e reproduzem-se em excrementos de pombos, indicando que estes poderão ter sido um dos vetores de propagação⁽¹⁶⁾.

Espécies pertencentes a *Candida* spp. fazem parte da microbiota da pele, trato gastrointestinal, vias aéreas e trato genital feminino^(16,18). Infecções oportunistas causadas por *Candida* spp. são das mais comuns e têm aumentado significativamente⁽¹⁸⁾. Estes fungos podem provocar infecções cutâneas ou mesmo infecções invasivas que afetam vários órgãos⁽¹⁸⁾. A maior parte das infecções são causadas por 4 fungos principais: *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis* e *Candida glabrata*⁽¹⁶⁾.

Um outro fungo prejudicial ao ser humano e associado a indivíduos com asma e fibrose quística é *Aspergillus fumigatus* que provoca aspergilose broncopulmonar alérgica. Este fungo coloniza as vias aéreas inflamadas dos indivíduos com essas patologias e provoca exacerbação da inflamação, ocorrendo sintomas como sibilos, dor no peito, febre, expetoração e hemoptise⁽¹⁸⁾. É responsável pelo desenvolvimento de pneumonia necrosante que leva a destruição do pulmão podendo também deslocar-se por via sanguínea, afetando outros órgãos como o cérebro ou rins⁽¹⁵⁾.

Fungos da ordem Mucorales infetam principalmente indivíduos diabéticos⁽¹⁵⁾. A infecção inicia-se com a colonização de esporangiósporos em locais como os pulmões⁽¹⁵⁾. O fungo, angioinvasivo, desenvolve-se em tecidos e vasos sanguíneos podendo provocar necrose⁽¹⁵⁾.

Além dos fungos que causam infecções oportunistas, existem os fungos endêmicos, que possuem uma localização geográfica característica e causam infecções primárias, em indivíduos imunocompetentes.

Existe um grupo de fungos que provocam infecções sistêmicas em mamíferos. Deste grupo fazem parte *Paracoccidioides brasiliensis*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Coccidioides posadasii*, entre outros.

Paracoccidioides brasiliensis é característico da América Central e do Sul⁽²¹⁾. A paracoccidioidomicose foi descrita pela primeira vez no Brasil e apresenta cerca de 80% de todas as ocorrências da doença⁽¹⁶⁾. Pode apresentar-se sob a forma linfática, pulmonar, mucocutânea ou mista, sendo que os pulmões constituem o local primário da infecção⁽²¹⁾. Caracteriza-se por uma infecção granulomatosa crônica que provoca posteriormente úlceras, principalmente a nível bucal e nasal.

H. capsulatum está associado a solos com fezes de aves e morcegos⁽⁴⁾. Estes são infectados pelo fungo e transmitem a infecção a outros mamíferos, nomeadamente ao humano, que desenvolve inflamação granulomatosa⁽¹⁵⁾. *H. capsulatum* produz microconídios, que são inalados e possuem a capacidade de migrar para os pulmões⁽¹⁵⁾. Os fagócitos constituem agentes de disseminação, conseguindo propagar a doença para os gânglios linfáticos, inicialmente, e, posteriormente para outros órgãos⁽²²⁾.

C. immitis e *C. posadasii* são responsáveis pela coccidioidomicose⁽⁴⁾. São constituídos por uma esférula que se rompe, libertando os endósporos filhos que se encontram no seu interior⁽¹⁶⁾. Os endósporos, no hospedeiro, podem replicar-se a nível local ou disseminar-se por via sanguínea⁽¹⁶⁾.

Parte III

3. Fungos como simbioses

3.1. Micorrizas

As micorrizas são um tipo de simbiose entre fungos e plantas. Na maioria das associações, ambos os organismos beneficiam: os fungos auxiliam a planta na absorção de nutrientes e água e, por outro lado, as plantas fornecem açúcares aos fungos⁽²³⁾. Nas associações mico-heterotróficas, apenas as plantas beneficiam, obtendo carbono e outros nutrientes a partir dos fungos^(23,24). As plantas, ao absorverem nutrientes, criam uma zona de depleção e os filamentos fúngicos conseguem estender-se para além dessas zonas para captar mais nutrientes no solo⁽²³⁾. As micorrizas aumentam a área de superfície da raiz das plantas, o que aumenta a eficiência de absorção de água e nutrientes^(23,25).

Existem dois tipos de micorrizas: endomicorrizas e ectomicorrizas. Nas endomicorrizas, as hifas penetram nas células das plantas enquanto as ectomicorrizas não penetram^(23,26). As micorrizas arbusculares, orquídea e ericóide são tipos de endomicorrizas⁽²³⁾.

Micorrizas arbusculares são um tipo de simbiose muito comum em que os fungos fazem parte do filo Glomeromicota⁽²³⁾. As plantas beneficiam bastante com estas micorrizas pois conseguem atingir o seu crescimento ideal⁽²³⁾. Apenas crescem com determinadas plantas,

variando com o hospedeiro e, além disso, têm a vantagem de resistir a certas doenças radiculares e tolerância à seca⁽²³⁾.

Ectomicorrizas pertencem aos filos Ascomycota e Basidiomycota. Os fungos revestem as superfícies externas das raízes^(9,27) e essa cobertura é designada de manto hifal⁽²³⁾. As hifas estendem-se a partir do manto hifal até ao solo, absorvendo os nutrientes e água de que a planta necessita⁽²³⁾. As plantas que realizam este tipo de simbiose possuem substâncias antimicrobianas que as protegem de patogêneos nas suas raízes⁽²³⁾.

A captação de nutrientes pode ser feita pela via de captação de plantas ou a via de captação de micorrizas⁽²³⁾. A primeira ocorre na epiderme e pelos radiculares, através de um transportador; na via de captação de micorrizas ocorre a transferência de forma indireta, através de transportadores no micélio extrarradicular⁽²³⁾.

As micorrizas constituem importantes interações entre fungos e plantas, aumentando a produtividade e crescimento da planta e permitindo ao mesmo tempo o benefício para o fungo, através da obtenção de açúcares.

3.2. Líquenes

Líquenes são outro tipo de associação mutualística, neste caso entre um fungo e uma alga ou cianobactéria ou ambas (fotobiontes autotróficos)⁽²⁸⁾. Normalmente possuem crescimento lento, uma vida longa e são tolerantes ao stresse⁽²⁸⁾.

Ocupam, frequentemente, locais pouco favoráveis para as plantas: frios, secos e pobres em nutrientes⁽²⁸⁾. São capazes de capturar nutrientes, que são posteriormente utilizados a vários níveis no ecossistema, nomeadamente através de decomposição e consumo pelos animais⁽²⁸⁾.

Os fungos existentes nos líquenes possuem um papel importante para com os fotobiontes, uma vez que lhes conferem um habitat estável, fornecendo-lhes uma área de superfície adequada à fotossíntese, troca de gases e hidratação⁽²⁹⁾. As hifas, compactadas, protegem ainda o fotobionte das elevadas temperaturas e da radiação ultravioleta (UV), através da formação de uma camada externa que contém polissacáridos, sendo que estes absorvem água e substâncias protetoras, como por exemplo as antraquinonas⁽²⁹⁾.

Os líquenes são constituídos por microrganismos produtores de metabolitos secundários que são bioativos e além de possuírem papéis ecológicos importantes, possuem bastante interesse para utilização biotecnológica⁽²⁹⁾.

Existem diversos metabolitos com diferentes propriedades, nomeadamente antioxidantes (e que são produzidos em resposta ao stress oxidativo), antibacterianas e antifúngicas⁽²⁹⁾.

O ácido anziaico é um metabolito proveniente de *Hypotrachyna* sp. que inibe a enzima topoisomerase I de *Escherichia coli* e *Yersinia pestis*, mostrando-se como potencial agente antibacteriano⁽²⁹⁾. O líquen *Cladonia macilenta* produz biruloquinona que inibe a enzima acetilcolinesterase (Ache) humana e pode ser usada para o tratamento de doenças neurológicas como o *Alzheimer*⁽²⁹⁾.

As classes de metabolitos mais comumente encontradas em líquenes são depsidos e depsonas⁽²⁹⁾. As antraquinonas, ácido úsnico e naftoquinonas são também frequentes⁽²⁹⁾.

Parte IV

4. Fungos como saprófitas

Fungos saprófitas são fungos que se desenvolvem e se alimentam de matéria orgânica de outros seres vivos. Uma vez que a matéria orgânica se esgota, é necessária a disseminação constante para outros locais⁽³⁰⁾.

A disseminação para os diferentes recursos é feita através de esporos ou esclerócios⁽³⁰⁾. Este últimos possuem reservas alimentares que permitem que o fungo sobreviva em ambientes extremos e por longos períodos de tempo⁽³⁰⁾.

Para habitarem um determinado local, os fungos saprófitas têm que se adequar ao ambiente, nomeadamente em termos de stress e à existência de competidores⁽³⁰⁾. A competição pode ocorrer de forma primária, quando um determinado fungo ocupa um local ou recurso previamente desocupado ou de forma secundária, quando um fungo ocupa um local já ocupado por outros fungos⁽³⁰⁾.

Quando existe contacto entre competidores, ocorrem alterações em termos de crescimento, produção de metabolitos e na expressão genética e podem também ocorrer mecanismos antagónicos em que um competidor substitui o outro ou em que nem um nem o outro competidor poderão alcançar o território um do outro⁽³⁰⁾. Pode ainda existir um meio-termo em que há uma substituição parcial de um dos competidores ou um alcance mútuo do território⁽³⁰⁾.

Durante a relação de saprofitismo pode existir também micoparasitismo que ocorre quando um fungo obtém nutrientes de outro fungo, através do micélio⁽³⁰⁾. O fungo pode obter os nutrientes através da morte do micélio ou através do micélio vivo, por biotrofia⁽³⁰⁾. Além do micélio, também os esporos, corpos de frutificação e esclerócios podem ser parasitados⁽³⁰⁾.

Estes fungos possuem uma importância fulcral no ciclo do carbono⁽³¹⁾, pois ao decomporem a matéria orgânica, é libertado dióxido de carbono que é depois utilizado pelos organismos com clorofila. É nos solos que se encontra das maiores fontes de carbono orgânico e, portanto, estes processos de decomposição mediados por fungos são essenciais para a recuperação do carbono⁽³²⁾ que permite a sobrevivência e desenvolvimento dos seres vivos, nomeadamente do Homem.

Parte V

5. Aplicações dos fungos para benefício da vida humana

5.1. Por que são os fungos tão utilizados

Os fungos possuem diversas características que fazem deles organismos com grande potencial de utilização em diferentes áreas. Fazem parte da cadeia alimentar como decompositores⁽⁹⁾ e, por isso, são importantes para os ecossistemas, ao participarem na reciclagem do carbono e de nutrientes⁽³³⁾; podem associar-se com outros organismos, mantendo relações benéficas para eles próprios ou para ambos; são facilmente utilizados em investigação uma vez que possuem um curto ciclo de vida, replicam-se rapidamente e são de

fácil cultivo; são eucariotas e, por isso, o seu estudo assemelha-se mais ao ser humano, ao contrário das bactérias⁽⁹⁾.

São organismos com bastantes aplicações a nível industrial, derivado das suas características que os diferenciam. São importantes produtores de metabolitos secundários usados na produção de medicamentos; são utilizados no fabrico de produtos alimentares, como pão, vinho e cerveja; estão também implicados no fabrico de combustíveis, entre outros.

5.2. Utilização dos fungos em processos biotecnológicos

5.2.1. Indústria alimentar

Os fungos são utilizados desde há milhares de anos na alimentação⁽³⁴⁾. São usados no fabrico do pão, vinho, cerveja, queijo, entre outros.

O vinho e a cerveja, bebidas tão relevantes na cultura mundial, são produzidos por fungos, nomeadamente a levedura *Saccharomyces cerevisiae*. Esta levedura é também usada na produção do pão. Degrada os açúcares simples em dióxido de carbono e álcool etílico, sendo que no caso do pão este é evaporado durante a cozedura⁽⁹⁾. Possui a vantagem de realizar fermentação em ambiente anaeróbio e de possuir elevada tolerância ao etanol⁽⁹⁾.

A produção de vinho existe desde o período neolítico⁽³⁴⁾. Na fermentação do vinho, participam vários géneros e espécies de leveduras, sendo a principal *S. cerevisiae*, exceto na fase primordial⁽³⁴⁾. Existem certos nutrientes essenciais que são limitantes da fermentação e impedem o crescimento celular da levedura como por exemplo o azoto, alguns lípidos e vitaminas⁽³⁴⁾. A falta de alguns nutrientes pode também afetar as características organolépticas do vinho⁽³⁴⁾.

Os fungos são também responsáveis pela produção de queijos, como o queijo azul, queijo *camembert* e o *brie*⁽⁹⁾. Por exemplo, o fungo *Penicillium roqueforti* é responsável pelo amadurecimento do queijo azul *roquefort*, sendo que a cor azul do queijo é devida à esporulação; por outro lado, no queijo *camembert* e *brie*, a crosta branca corresponde ao micélio do fungo *Penicillium camemberti*⁽⁹⁾.

Os fungos podem ser usados como probióticos, por exemplo a levedura *Saccharomyces boulardii* pode ser administrada por via oral e ajudar a prevenir e tratar doenças gastrointestinais⁽³⁵⁾. Também as enzimas fúngicas podem ser usadas para a produção de alimentos prebióticos que ajudam a manter uma flora intestinal saudável⁽³⁶⁾.

Existem outros produtos alimentares produzidos a partir de fungos: o fungo *Aspergillus niger* é usado na produção de ácido cítrico para a preparação de bebidas, alimentos e produtos farmacêuticos⁽³⁷⁾; *Aspergillus oryzae* e *Zygosaccharomyces rouxii* são fungos usados no fabrico de molho de soja⁽³⁴⁾ e também o chocolate, que é transformado em doce através de uma fermentação, uma vez que o cacau é amargo no seu estado natural, na qual participam *Candida krusei* e *Geotrichum*⁽⁹⁾.

Existem ainda fungos que são ingeridos diretamente, como por exemplo os cogumelos, as trufas e o fungo *Ustilago maydis*. Este último pertence à família Ustilaginaceae e possui a capacidade de produzir moléculas com importância a nível biotecnológico, nomeadamente glicolípidos, triglicéridos e itaconato (produto usado na produção de plásticos, borrachas e fibras, entre outros)⁽³⁸⁾.

As trufas são ectomicorrizas apreciadas mundialmente⁽³⁹⁾. Possuem vários aromas que podem ser suaves ou picantes, variando de sabor a alho a baunilha⁽³⁹⁾. São alimentos ricos em vários nutrientes, nomeadamente hidratos de carbono, minerais, proteínas e lípidos⁽³⁹⁾. Possuem atividades antioxidantes, antibacterianas, anti-inflamatórias, entre outras, devido à sua abundância em fitoesteróis, compostos fenólicos, polissacarídeos e terpenóides⁽³⁹⁾.

Os cogumelos contêm diversos constituintes bioativos que possuem, entre outras, propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e antimicrobianas, podendo ser considerados alimentos funcionais⁽⁴⁰⁾. Desta forma, poderão oferecer benefícios à saúde, ingerindo-os diretamente ou através da produção de medicamentos.

Apesar dos milhares de fungos existentes, apenas uma pequena parte é comestível e ingerida e também apenas uma parte é utilizada para processar alimentos⁽³⁴⁾.

O objetivo futuro é o desenvolvimento de alimentos que contribuam para o bem-estar da população e de rações para animais que melhorem o seu metabolismo e que permitam a diminuição do uso de antibióticos, diminuindo as resistências a eles associadas⁽³⁶⁾.

5.2.2. Produção de nanopartículas

O desenvolvimento de nanopartículas (NPs) é algo novo. A nanotecnologia tem vindo a desenvolver-se de forma rápida e possui diversas aplicações na área da biotecnologia⁽⁴¹⁾. A maioria das técnicas utilizadas são técnicas físicas e químicas que são caras e em que se

utilizam produtos tóxicos^(42,43). É, por isso, importante o desenvolvimento de técnicas ecológicas, que não tragam riscos ao ambiente.

Existem dois tipos de NPs: orgânicas e inorgânicas^(41,42). As orgânicas são constituídas por carbono e as inorgânicas podem ser magnéticas, constituídas por metais como prata ou ouro ou por materiais semicondutores como o óxido de titânio⁽⁴²⁾.

A utilização de fungos na produção de NPs, em que atuam como redutores e estabilizadores⁽⁴³⁾, prende-se principalmente no fabrico de NPs de prata. Estas NPs são revestidas com biomoléculas que derivam dos fungos, que podem possuir atividade biológica e conferir estabilidade⁽⁴³⁾. As principais vantagens são o elevado rendimento, a facilidade de manuseamento, baixa produção de resíduos tóxicos e a elevada produção de proteínas⁽⁴³⁾.

É possível a obtenção de vários tipos de NPs, com diferentes tamanhos, formas e carga superficial⁽⁴³⁾. Além disso, é também possível alterar determinados parâmetros de forma a obter as NPs desejadas, como o pH, a temperatura, o tempo de cultivo do fungo, concentração do precursor da prata e a quantidade de biomassa⁽⁴³⁾.

A obtenção de NPs a partir de fungos envolve várias fases. Ocorre o cultivo do fungo, a biomassa é produzida, filtrada e por fim descartada e ao filtrado adiciona-se o nitrato de prata. A produção pode ser feita de forma intracelular ou extracelular. Por via intracelular, o precursor do metal fica internalizado na biomassa uma vez adicionado à cultura; por via extracelular, adiciona-se o precursor ao filtrado onde se encontram as biomoléculas fúngicas⁽⁴³⁾.

Existem várias aplicações das NPs produzidas a partir de fungos, nomeadamente na produção de medicamentos (antifúngicos, antibacterianos, antitumorais,...), cicatrização de feridas, indústria têxtil, preservação de alimentos, controlo de pragas, entre outros⁽⁴¹⁾.

Como antibacterianos, as NPs atravessam a parede celular e conduzem à morte celular da bactéria através da produção de espécies reativas de oxigénio⁽⁴³⁾. Além disso, pequenas nanopartículas possuem a capacidade de penetrar na membrana celular e provocar vários danos na célula, nomeadamente a nível do DNA⁽⁴³⁾. As nanopartículas também podem ser usadas juntamente com antibióticos e antifúngicos com o objetivo de combater as resistências⁽⁴³⁾.

Na terapia antitumoral podem ser utilizadas NPs de ouro que possuem propriedades antiangiogénicas⁽⁴²⁾. A angiogénese é essencial para o crescimento e proliferação de um tumor.

Uma importante vantagem das NPs é o facto de conseguirem ultrapassar determinadas barreiras, como a barreira hematoencefálica⁽⁴²⁾, inacessível a muitos fármacos. Desta forma, podem ser usadas como transportadores de fármacos, que os transportam até ao local de ação.

5.2.3. Importância ecológica

Existem diversos estudos no âmbito do desenvolvimento a nível ambiental com a utilização de fungos ou enzimas e metabolitos⁽³³⁾. O objetivo é reduzir a contaminação ambiental e melhorar a produção agrícola⁽³³⁾.

Uma das aplicações dos fungos em contexto ecológico é a produção de biocombustíveis⁽³³⁾. Os fungos são usados para degradação enzimática de celulose e hemicelulose em açúcares solúveis que são posteriormente fermentados, dando origem ao etanol que é utilizado para produção de bioetanol celulósico e biodiesel⁽³³⁾. Desta forma, são substituídos os combustíveis fósseis por este tipo de combustíveis ecológicos⁽³³⁾.

Para a produção de biodiesel utilizam-se frequentemente óleos vegetais e gorduras animais⁽⁴⁴⁾, no entanto uma alternativa são as *single cell oil* (SCO), com elevada produtividade⁽⁴⁴⁾.

Os fungos filamentosos são microrganismos a partir dos quais se pode obter SCO⁽⁴⁴⁾. Conseguem acumular uma elevada percentagem de lípidos; possuem perfis lipídicos adequados para a obtenção de biodiesel de qualidade; utilizam baixos níveis de energia e diferentes fontes de carbono na produção lipídica⁽⁴⁴⁾. A desvantagem da produção de SCO são os elevados custos de produção⁽⁴⁴⁾.

Alguns estudos têm sido feitos de forma a contornar o custo de produção, utilizando leveduras para a produção de lípidos, através da alimentação com matéria-prima lignocelulósica. Este tipo de materiais são abundantes, possuem baixo custo e desta forma permitem a produção de biocombustíveis de forma mais económica^(44,45).

A acumulação de produtos químicos no ambiente é um problema mundial atual. Estes contaminantes acumulam-se em matéria orgânica e estão associados em ambientes com escassas condições de sobrevivência de organismos com capacidade de remediação⁽⁴⁶⁾.

Os fungos são conhecidos por conseguirem viver em ambientes com características diversas, nomeadamente ambientes extremos (secos ou ácidos), são também transportadores de água, nutrientes e outras substâncias (algumas das características necessárias para a maquinaria de descontaminação) e, portanto, podem ser organismos importantes para biotecnologias de remediação de solos, águas e ar poluídos⁽⁴⁶⁾.

As enzimas fúngicas, muitas com baixa especificidade, são também uma vantagem, uma vez que permitem a metabolização de muitos compostos⁽⁴⁶⁾. Um exemplo destas enzimas são as lacases, oxidases extracelulares. Estas enzimas são capazes de descontaminar efluentes com corantes e outros poluentes⁽⁴⁶⁾.

Alguns dos compostos degradados pelos fungos são clorofenóis, hidrocarbonetos alifáticos, hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, tolueno, pesticidas e corantes⁽⁴⁶⁾. A maior parte destes poluentes são degradados por fungos pertencentes aos filos Ascomycota e Basidiomycota⁽⁴⁶⁾. Os metais são também importantes poluentes que os fungos conseguem degradar. São incorporados no fungo e podem ser transformados de forma química, armazenados ou translocados nas hifas do próprio fungo ou em simbiontes⁽⁴⁶⁾.

Apesar das vantagens de utilização de fungos em biotecnologia ambiental, estes são usados apenas em situações em que não seja possível a utilização de bactérias, por exemplo em ambientes extremos⁽⁴⁶⁾. Para que os fungos possam ser usados é necessário a existência de oxigénio, substratos orgânicos e inexistência/limitação de distúrbios mecânicos que prejudiquem o crescimento do micélio⁽⁴⁶⁾.

5.2.4. Tecnologia enzimática e importância económica

Atualmente, na área da tecnologia industrial, ocorre uma intensa procura por recursos biológicos ao invés dos recursos fósseis⁽³⁶⁾, que de certa forma prejudicam o ambiente. Trata-se da biotecnologia branca, em que se utilizam produtos biodegradáveis, que utilizam menos energia e em que os resíduos produzidos são também menores⁽³³⁾. Neste âmbito, as enzimas fúngicas são bastante relevantes uma vez que são eficientes, seguras, com alta especificidade e possuem uma base biológica⁽³³⁾.

A ideia de desenvolvimento de uma economia de base biológica, levou ao conceito de bioeconomia que junta a necessidade de obter produtos biológicos e ao mesmo tempo que possuam valor económico⁽⁴⁷⁾. Esta bioeconomia deverá ser rentável e benéfica para o Homem, os animais e o meio ambiente⁽⁴⁷⁾.

Os fungos possuem uma enorme importância a nível industrial, como já referido anteriormente, principalmente os fungos filamentosos. Estes possuem vantagens relativamente a leveduras e bactérias, nomeadamente no que diz respeito à capacidade secretora e versatilidade⁽³⁷⁾. Os fungos filamentosos são capazes de secretar metabolitos em elevadas quantidades para o meio exterior, permitindo a produção de proteínas, nativas ou recombinantes, como é o caso do fungo *Aspergillus niger*⁽³³⁾.

As enzimas produzidas por fungos filamentosos são utilizadas no fabrico de diferentes produtos, tenho bastante importância em várias indústrias, nomeadamente indústria farmacêutica, de detergentes, indústria têxtil, do amido, indústria cervejeira, de panificação, entre muitas outras⁽³³⁾.

Todas estas indústrias possuem uma enorme relevância para a economia. A produção de enzimas rende mais de 4 biliões de euros e tem tendência a aumentar⁽³⁷⁾. Todavia, é essencial a pesquisa de novas estirpes⁽³⁷⁾ e o desenvolvimento de novos mecanismos de produção, de forma a reduzir os gastos e aumentar o rendimento.

Para além da importância económica, a utilização de enzimas fúngicas e de processos biológicos possuem um impacto bastante positivo para o meio ambiente⁽³⁶⁾.

Um dos objetivos futuros é a utilização de resíduos agroindustriais para além dos resíduos produzidos pelos fungos, de forma a aumentar o valor de produção⁽³⁶⁾. As combinações de organismos como fungos e plantas é também importante para a melhoria da produção de alimentos e biomassa, principalmente devido às alterações climáticas e ao crescente aumento da população mundial⁽³⁶⁾.

Parte VI

6. Interesse farmacológico dos fungos

Os fungos são organismos que muito têm contribuído para o desenvolvimento da medicina no que concerne à descoberta de novos fármacos. São várias as classes terapêuticas em que podemos observar a enorme importância dos fungos, nomeadamente os antifúngicos, antibióticos, antivirais, antidiabéticos e imunossuppressores.

6.1. Antibióticos

A pesquisa de antibióticos, inicialmente, era feita através de organismos do solo. Os solos eram considerados ricos em microrganismos produtores de antibióticos devido à competição existente, por nutrientes e habitat, com outros microrganismos presentes⁽⁴⁸⁾.

A resistência aos antibióticos é um problema atual e que traz consequências nefastas ao doente, aumento da mortalidade e morbidade, custos elevados em saúde e aumento dos recursos utilizados. À medida que a utilização de antibióticos começou a aumentar, aumentaram também as resistências a eles associadas^(49,50).

É cada vez mais importante a pesquisa de novos compostos que possam ser utilizados para infecções provocadas por certos microrganismos, com melhor espectro de atividade e maior eficácia.

A maior parte dos antibióticos comercializados são derivados de produtos naturais, principalmente de actinobactérias^(48,51), no entanto alguns são derivados de fungos.

A penicilina foi o composto que deu início à época dos antibióticos pela sua descoberta por Alexander Fleming. Apesar disso, o ácido micofenólico foi o primeiro antibiótico descoberto a partir de um produto natural (*Penicillium brevicompactum*), por Bartolomeo Gosio. A descoberta da penicilina foi essencial para o desenvolvimento da microbiologia e para a pesquisa de novos fármacos derivados de fungos.

Posteriormente à descoberta da penicilina, surgiram as cefalosporinas (antibióticos β -lactâmicos), a partir do fungo *Acremonium chrysogenum*. Desenvolveram-se cefalosporinas de largo espectro, ativas contra bactérias de Gram negativas e algumas contra *Pseudomonas aeruginosa*, como é o caso da cefepima e ceftazidima⁽⁴⁸⁾.

As mutilinas são derivadas de basidiomicetes. Este tipo de fungos apresenta desvantagem relativamente à produção em larga escala de metabolitos secundários, pois são fungos que crescem de forma lenta e apresentam baixo rendimento⁽⁵¹⁾. No entanto, um grupo de investigadores procedeu à transferência de um *cluster* de sete genes identificados de pleuromutilina para um hospedeiro heterólogo (*Aspergillus oryzae*) e conseguiu aumentar a produção deste composto em 2106%⁽⁵²⁾. Isto foi possível uma vez que os fungos do género *Aspergillus* apresentam um rápido crescimento⁽⁴⁸⁾ e permitem, desta forma, aumentar o rendimento de produção.

A pleuromutilina, tal como outras mutilinas, é derivada do fungo *Clitopilus passeckerianus*. Derivados da pleuromutilina são compostos que não apresentam resistência cruzada, pois possuem um novo mecanismo de ação, sendo o alvo a peptidil transferase do ribossoma e são bastante importantes para o combate de infeções bacterianas não só em humanos como também em veterinária⁽⁵²⁾.

A retapamulina é um derivado semissintético da pleuromutilina, que foi aprovado em 2007 para uso como antibiótico tópico para uso humano. Constitui uma das classes de antibióticos mais recentemente lançadas no mercado. A lefamulina é um derivado que se mostrou promissor no tratamento de infeções bacterianas da pele e na pneumonia adquirida na comunidade⁽⁵²⁾. Outros derivados estão em ensaios clínicos para uso como antibióticos sistémicos⁽⁵¹⁾, nomeadamente para estirpes de *Mycobacterium tuberculosis* resistentes a múltiplos medicamentos⁽⁵²⁾.

Os derivados de pleuromutilina apresentam cada vez mais importância. Constituem a classe mais recente de antibióticos para terapêutica humana, nomeadamente para patologias causadas por microrganismos resistentes, como *methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) e *M. tuberculosis* resistente a vários fármacos⁽⁵²⁾. O atual problema relativo à resistência aos antibióticos coloca estes compostos como uma classe promissora e que requer interesse no seu desenvolvimento e produção.

O ácido fusídico é também outro antibiótico derivado de fungos, utilizado para infeções tópicas por bactérias de Gram positivas, nomeadamente MRSA. É um triterpenóide que provém do fungo *Acremonium fusidioides*.

Os fungos endofíticos de plantas vasculares são um tipo de fungos que tem sido bastante explorado⁽⁴⁸⁾. A metiosetina é um ácido tetrâmico que juntamente com outro composto antibiótico (epicorazina A) provém de um fungo tropical designado *Capnodium*

sp.⁽⁵³⁾. A metiosetina mostrou maior atividade contra *Haemophilus influenzae* (concentração mínima inibitória – CMI 32 µg/mL) em relação a *S. aureus* (CMI 256 µg/mL); a epicorazina apresenta melhor atividade contra *H. influenzae* (CMI 0,5 µg/mL) e apresenta também maior atividade contra *S. aureus* (CMI 32 µg/mL) relativamente à metiosetina⁽⁵³⁾.

Existem outros membros pertencentes a esta classe com atividade antibacteriana tais como tricisetina, equisetina, altersetina, ascosetina e himenosestina.

Altersetina é um composto proveniente de *Alternaria* sp. Relaciona-se quimicamente com a equisetina e possui uma boa atividade contra bactérias de Gram positivas patogênicas⁽⁵⁴⁾; a ascosetina possui atividade contra algumas estirpes de *S. aureus*, *H. influenzae* e *Bacillus subtilis*⁽⁵⁵⁾; a equisetina é o composto mais bem estudado e mais conhecido, foi isolada inicialmente de *Fusarium equiseti* e posteriormente de *Fusarium heterosporum*, demonstrando ser também um inibidor da integrase do HIV-1⁽⁵⁵⁾; a himenosestina é um composto isolado do fungo patogêneo *Hymenoscyphus pseudoalbidus* que possui atividades antifúngicas e antibacterianas contra bactérias de Gram positivas (nomeadamente MRSA)⁽⁵⁶⁾.

Uma outra classe de fungos produtora de antibióticos são os fungos coprófilos, que são fungos que conseguem desenvolver-se em excrementos de animais. Vivem em habitats muito competitivos e sintetizam estes compostos para a sua própria sobrevivência⁽⁴⁸⁾. Um exemplo são os géneros da família Xylariaceae que sintetizam antibióticos como a tulasneína, punctaporoninas e hipocoprinas⁽⁴⁸⁾.

6.2. Antifúngicos

Os polienos, triazóis, análogos da pirimidina, equinocandinas, alilaminas e amorolfina são antifúngicos atualmente utilizados⁽⁵⁷⁾. Estes fármacos, no entanto, desenvolvem resistências e provocam efeitos adversos indesejáveis ao hospedeiro⁽⁵⁷⁾, sendo por isso necessário o desenvolvimento de novos antifúngicos.

A anfotericina B (AMB) é um composto bastante utilizado, que pertence à classe dos polienos e interage com o ergosterol⁽⁵⁸⁾; a 5-flucitosina (5-FC) é um análogo da pirimidina que intervém na biossíntese de proteínas e DNA⁽⁵⁹⁾; os triazóis, tal como as alilaminas e amorolfina, evitam que ocorra a biossíntese de ergosterol^(57,59).

Existem vários antifúngicos derivados de fungos, nomeadamente a griseofulvina, as equinocandinas, a enfumafungina e as estrobilurinas.

A griseofulvina foi isolada de *Penicillium griseofulvum*, sendo um fármaco fungistático e, apesar do seu mecanismo de ação não ser bem conhecido⁽⁶⁰⁾, a hipótese mais provável consiste na inibição da produção de microtúbulos, impedindo a ocorrência de mitose⁽⁶⁰⁻⁶²⁾. A griseofulvina possui atividade apenas contra dermatofitoses⁽⁶³⁾.

As equinocandinas constituem a classe mais nova de antifúngicos^(51,59), da qual fazem parte a caspofungina, micafungina e anidulafungina. Inibem a 1,3-β-D-glucano sintetase, de forma não competitiva, provocando danos na parede celular^(58,64). O alvo das equinocandinas não se encontra nos mamíferos, aumentando o perfil de segurança destes antifúngicos, um aspeto bastante relevante, pois tanto os fungos como o Homem são seres eucarióticos, o que faz com que os locais onde os antifúngicos podem atuar sejam limitados⁽⁵⁸⁾.

As equinocandinas são derivadas das pneumocandinas: a caspofungina deriva da pneumocandina B₀ (*Glarea lozoyensis*), a micafungina da pneumocandina A₀ (*Coleophoma empetri*) e a anidulafungina da equinocandina B₀ (*Aspergillus nidulans*)⁽⁵⁹⁾. Estes três compostos têm tido bastante sucesso devido à sua segurança, reduzidas interações e espectro alargado contra leveduras⁽⁶⁵⁾. São compostos com excelente atividade contra fungos dos géneros *Aspergillus* e *Candida*⁽⁵⁸⁾.

Uma das vantagens das equinocandinas é o facto de não demonstrarem antagonismo quando em combinação com outros antifúngicos, o que permite o desenvolvimento de novas terapias antifúngicas combinadas⁽⁶⁴⁾ e também a baixa toxicidade⁽⁶⁵⁾.

As estrobilurinas são uma classe proveniente do filo Basidiomycota. Foram cruciais para o desenvolvimento de fungicidas β-metoxiacrilato utilizados na agricultura^(66,67). O seu mecanismo de ação baseia-se na inibição da cadeia respiratória com o bloqueio da transferência de eletrões na mitocôndria^(67,68). Apesar do seu sucesso como fungicidas, rapidamente se desenvolveram resistências por parte de patógenos, após a sua colocação no mercado⁽⁶⁸⁾.

Os 9-oxo-estrobilurina são derivados provenientes de *Favolaschia calocera* e possuem uma forte atividade antifúngica⁽⁶⁶⁾, tal como o favolon.

Existem ainda outros antifúngicos derivados de fungos como é o caso das sordarinas e *cysteine-rich antifungal proteins* (CrAFPs). A sordarina provém do fungo *Sordaria araneosa*

e possui um modo de ação único: inibe a produção de proteínas, impedindo a translocação do ribossoma ao longo do *messenger ribonucleic acid* (mRNA), estabilizando o complexo ribossoma/fator de alongamento 2⁽⁶⁹⁾. Já as CrAFPs são pequenas proteínas provenientes de ascomicetes filamentosos⁽⁷⁰⁾ como *Neosartorya fischeri* (NFAP), *Penicillium chrysogenum* (PAF) e *Aspergillus giganteus* (AFP)⁽⁷¹⁾. A PAF é uma proteína bastante estudada e promissora. Verificou-se que a ação desta proteína não provoca alterações em células de mamíferos nem há a produção de substâncias inflamatórias, sendo uma vantagem para o desenvolvimento de novos fármacos^(72,73).

Devido ao aumento crescente de infecções fúngicas e resistências associadas aos antifúngicos convencionais, é de extrema importância a procura por novos compostos principalmente com novos modos de ação e com alvos que não existam no ser humano, de forma a evitar toxicidade. Neste âmbito, compostos derivados de fungos com propriedades antifúngicas fornecem alternativas promissoras.

6.3. Antidiabéticos

A *diabetes mellitus* (DM) é uma doença metabólica crônica caracterizada por níveis elevados de glucose no sangue, que pode ser dependente (DM tipo 1) ou independente (DM tipo 2) de insulina. A DM tipo 2 é um tipo de diabetes que pode ser evitada com hábitos de vida saudáveis⁽⁷⁴⁾. Existem diversos fármacos utilizados para o seu tratamento, mas devido aos seus efeitos adversos, têm sido utilizados compostos naturais com propriedades antidiabéticas para o desenvolvimento de medicamentos, nomeadamente os cogumelos medicinais⁽⁷⁴⁾.

Os cogumelos, como referido anteriormente, são alimentos funcionais ricos em diversas substâncias como fibras, antioxidantes, polifenóis e folatos que possuem efeitos benéficos e que ajudam a prevenir doenças como a diabetes, como é o caso do fungo *Agaricus bisporus*⁽⁷⁵⁾. O seu consumo reduz os níveis de colesterol total, triglicéridos, colesterol LDL, e aumenta os níveis de colesterol HDL^(75,76).

Num estudo efetuado com 11 tipos de fungos, os polissacáridos de *Grifola frondosa* apresentaram a maior percentagem de redução de glucose no sangue (50,09%); os polissacáridos de *Ganoderma lucidum*, *Ganoderma sinense*, *G. frondosa*, *Phellinus igniarius* e *Phellinus chrysoloma* tiveram resultados positivos na resistência à insulina e também na

melhoria da sua utilização⁽⁷⁷⁾. Além disso, todos os polissacáridos dos fungos em estudo reduziram os níveis, em jejum, de glucose sérica em ratinhos⁽⁷⁷⁾.

Uma das formas de reduzir a hiperglicemia pós-prandial é através da inibição da α -glucosidase (enzima que catalisa a quebra de oligossacáridos e dissacáridos em glucose)⁽⁷⁸⁾ presente nos enterócitos das vilosidades intestinais, retardando desta forma a absorção de glucose⁽⁷⁷⁾. Este estudo demonstrou que *P. chrysoloma* é um potente inibidor da α -glucosidase, seguido por *P. igniarius* que constituem, portanto, compostos antidiabéticos promissores na inibição daquela enzima⁽⁷⁷⁾.

Num outro estudo realizado com ratos com alto teor de sacarose, em que se investigou o efeito do extrato aquoso de *Inocutis levis* na resistência à insulina e tolerância à glucose, foi possível observar que, com uma dose de 50 mg/kg, ocorreu uma melhoria da resistência à insulina e com uma dose de 150 mg/kg ocorreu um aumento de secreção de insulina nas células β ⁽⁷⁹⁾. *I. levis* consegue regular os níveis de glucose sanguíneos, melhora a intolerância à glucose e é capaz de regular a secreção de insulina⁽⁷⁹⁾. É, portanto, um fungo com propriedades antidiabéticas com potencial para ser utilizado na terapêutica desta doença⁽⁷⁹⁾.

Existem muitos outros compostos provenientes de fungos com propriedades antidiabéticas. Foram isolados 5 compostos ativos a partir dos corpos de frutificação de *Antrodia cinnamomea* com um potente efeito inibitório da α -glucosidase e uma maior atividade que o antidiabético acarbose⁽⁸⁰⁾; compostos provenientes de um extrato de acetato de etilo (EtOAc) de uma estirpe de *Aspergillus terreus* exibiram forte efeito inibitório contra α -glucosidase⁽⁸¹⁾.

Atualmente existem no mercado alguns produtos derivados de fungos que alegadamente reduzem os níveis de glucose no sangue, como Fração Sx (*G. frondosa*), cápsulas ReishiMax (*G. lucidum*), cápsulas de *Cordyceps sinensis*, entre outros⁽⁷⁴⁾.

Os cogumelos são, portanto, alimentos com elevado valor nutricional e que possuem componentes que podem prevenir doenças, nomeadamente a diabetes, sendo incorporados em dietas saudáveis ou podem mesmo ser usados para a produção de medicamentos antidiabéticos. Muitas espécies mostraram ser eficazes tanto no controlo da glucose quanto na modificação de complicações relacionadas⁽⁷⁴⁾.

6.4. Outros fármacos relevantes

Muitos outros fármacos com interesse possuem a sua origem em fungos. É de extrema importância a procura por novos compostos com atividade farmacológica, que possuam atividade potente, espectro amplo e sejam seguros⁽³³⁾.

Além dos antibióticos, antifúngicos e antidiabéticos, existem outros fármacos produzidos por fungos, nomeadamente agentes redutores do colesterol, imunossuppressores e antivíricos.

O colesterol elevado é um dos fatores desencadeantes de problemas cardiovasculares. As estatinas são os principais fármacos redutores de colesterol e são derivadas de fungos⁽⁵¹⁾. A compactina ou mevastatina foi isolada a partir de *Penicillium brevicompactum* e a mevinolina ou lovastatina foi isolada a partir de *Aspergillus terreus* e foi a primeira estatina aprovada pela *Food and Drug Administration* (FDA).

Alguns basidiomicetes contêm moléculas que reduzem os níveis de colesterol, modificando a absorção, metabolismo e expressão genética^(51,82). *Lentinula edodes* possui atividade hipocolesterolémica, uma vez que possui eritadenina que é capaz de reduzir os níveis de colesterol e de triglicéridos⁽⁸²⁾.

A terapêutica imunossupressora é utilizada em doenças autoimunes e, no caso de transplante, impede que o sistema imunitário do doente rejeite o tecido ou órgão transplantado⁽⁵¹⁾. Alguns dos fármacos competentes nesta matéria são derivados de fungos, como é o caso da ciclosporina e o ácido micofenólico, que são metabolitos fúngicos⁽⁵¹⁾.

O ácido micofenólico é produzido por várias espécies de *Penicillium* e foi o primeiro fármaco descoberto e isolado a partir de fungos. Inibe uma enzima (inosina monofosfato desidrogenase) essencial para os linfócitos e sensível a este fármaco e, desta forma, inibe o sistema imunitário⁽⁵¹⁾. Previne a rejeição de transplantes e é também usado na psoríase⁽⁵¹⁾.

A ciclosporina A é também um fármaco imunossupressor. Deriva da fermentação do fungo *Tolypocladium inflatum*⁽⁵¹⁾. O seu mecanismo de ação baseia-se na ligação à ciclofilina e inibição da calcineurina, que ativa a transcrição da interleucina 2 (IL-2)⁽⁵¹⁾. Com a inibição da IL-2 há supressão do sistema imunitário e, portanto, evita-se a rejeição de transplantes⁽⁵¹⁾. Possui a vantagem de possuir níveis de toxicidade aceitáveis e foi o primeiro imunossupressor a ser descoberto com esta importante característica⁽⁹⁾.

Quanto aos antivirais, várias moléculas com atividade farmacológica foram isoladas de fungos⁽⁵¹⁾, no entanto ainda não estão disponíveis no mercado. No caso do HIV, são vários os alvos importantes para a descoberta de novos fármacos, nomeadamente na entrada do vírus, transcrição reversa e integração⁽⁵¹⁾. Penicilixantona A de *Aspergillus fumigatus*, malformina C de *Aspergillus niger*, estaquibosina D de *Stachybotrys chartarum* são exemplos de compostos que mostraram atividade anti-HIV⁽⁵¹⁾.

Também no *herpes simplex virus* (HSV) foram descobertos compostos com atividade contra este vírus, como é o caso da coccoquinona, que é um metabolito proveniente de *Aspergillus versicolor* e que apresentou um IC₅₀ de 3 µM contra HSV tipo 1⁽⁵¹⁾.

Por fim, contra o vírus *Influenza* também são conhecidos alguns metabolitos com atividade farmacológica. É o caso de 3β-hidroxiesterol de *Pestalotiopsis* sp., quermesinona de *Nigrospora* sp., entre outros⁽⁵¹⁾.

Conclusão

Ao longo do trabalho, foram realçadas as diferentes particularidades dos fungos e as diferentes áreas onde podem ser utilizados. Foi realçada a importância a nível alimentar, desde o período pré-histórico; a importância da produção de enzimas e as suas diferentes aplicações; também a nível ecológico, com a produção de biocombustíveis e a capacidade de degradação de vários contaminantes existentes em diferentes ambientes; a nível farmacológico, a quantidade enorme de fármacos atualmente utilizados e outros que ainda estão em desenvolvimento mas que revelam a importância dos fungos nesta área e a implicação que todas estas áreas têm na economia.

Uma outra área que merece mais conhecimentos é a da patologia, pois muitos fungos são conhecidos pela sua patogenicidade e muitos outros estão ainda por descobrir. É importante o desenvolvimento nesta área de forma a serem reduzidas as comorbilidades provocadas por estes organismos.

As relações mantidas pelos fungos com outros organismos, as micorrizas e os líquenes, são também reveladoras da capacidade de sobrevivência dos fungos e do auxílio que estes dão aos seres fotobiontes que com eles partilham a relação de simbiose.

Os fungos saprófitas possuem também uma enorme relevância a nível do ecossistema, pela sua capacidade de regenerar o carbono, de forma a ser utilizado novamente.

Os fungos possuem várias características que os diferenciam de outros organismos, como por exemplo as bactérias e, por isso, eles são tão utilizados, destacando o facto de serem eucarióticos e, por isso, com uma estrutura celular mais semelhante ao Homem. Possuem também facilidade de cultivo e rápida replicação e, por isso, são bastante usados em investigação.

Apesar de serem conhecidos há milhares de anos, ainda há muito por descobrir acerca dos fungos e muitas mais potencialidades com benefício para a vida humana, como todas as referidas ao longo deste trabalho. É, por isso, importante destacar a importância do estudo destes organismos com tantas vantagens e aplicações.

Referências bibliográficas

1. Oliveira JC de. Tópicos em Micologia Médica [Internet]. 4. ed. Rio de Janeiro: [s.n.]; 2014 [citado 20 de Agosto de 2019]. Disponível em: <https://www.docsity.com/pt/topicos-em-micologia-medica/4914357/>
2. Carlile MJ, Watkinson SC, Gooday GW. The Fungi. 2th ed. San Diego: Academic Press; 2001.
3. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Medical Microbiology. 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016.
4. Guidry J, Kollipara R, Downing C, Lee M, Tying SK. Fungal infections. Em: Gaspari AA, Tying SK, Kaplan DH, editores. Clinical and Basic Immunodermatology. 2th ed. Switzerland: Springer International Publishing Switzerland; 2017. p. 325–57.
5. Bowman SM, Free SJ. The structure and synthesis of the fungal cell wall. BioEssays [Internet]. 2006 [citado 2 de Setembro de 2019];28(8):799–808. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16927300>
6. Moraes AML De, Paes RDA, Holanda VL de. Micologia. Em: Molinaro E, Caputo L, Amendoeira R, editores. Conceitos e Métodos para formação de profissionais em laboratórios de saúde, v4 [Internet]. Rio de Janeiro: EPSJV; 2014 [citado 16 de Fevereiro de 2020]. p. 399–496. Disponível em: <http://www.epsjv.fiocruz.br/publicacao/livro/conceitos-e-metodos-para-formacao-de-profissionais-em-laboratorios-de-saude-volum-0>
7. Kavanagh K, editor. Fungi: Biology and Applications [Internet]. 2th ed. Hoboken, United States: John Wiley & Sons; 2011 [citado 29 de Novembro de 2019]. Disponível em: <https://epdf.pub/fungi-biology-and-applications-2nd-edition.html>
8. Webster J, Weber RWS. Introduction to fungi. 3th ed. New York: Cambridge University Press; 2007.
9. Volk TJ. Fungi. Em: Levin S, editor. Encyclopedia of Biodiversity: second edition. 2th ed. Elsevier; 2013. p. 624–40.
10. Schüßler A, Schwarzott D, Walker C. A new fungal phylum, the Glomeromycota: phylogeny and evolution*. Mycol Res [Internet]. 2001 [citado 20 de Fevereiro de 2020];105(12):1413–21. Disponível em: <https://doi.org/10.1017/S0953756201005196>

11. Veasey JV, Miguel BAF, de Avila RB, Muramatu LH. White piedra, black piedra, tinea versicolor, and tinea nigra: Contribution to the diagnosis of superficial mycosis. *An Bras Dermatol* [Internet]. 2017 [citado 5 de Março de 2020];92(3):413–416. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5514591/>
12. Arellano J, Vargas P, Urrutia M. First autochthonous case report of tinea nigra in Chile. *Medwave* [Internet]. 2019 [citado 5 de Março de 2020];19(6):e7666. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31348769>
13. Hayette MP, Sacheli R. Dermatophytosis, Trends in Epidemiology and Diagnostic Approach. *Curr Fungal Infect Rep* [Internet]. 2015 [citado 7 de Março de 2020];9(3):164–179. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12281-015-0231-4>
14. Pang KR, Wu JJ, Huang DB, Tyring SK. Subcutaneous fungal infections. *Dermatol Ther* [Internet]. 2004 [citado 18 de Agosto de 2020];17(6):523–31. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15571502/>
15. Köhler JR, Hube B, Puccia R, Casadevall A, Perfect JR. Fungi that Infect Humans. *Microbiol Spectr* [Internet]. 2017 [citado 22 de Julho de 2020];5(3):811–43. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28597822/>
16. Vallabhaneni S, Mody RK, Walker T, Chiller T. The Global Burden of Fungal Diseases. *Infect Dis Clin North Am* [Internet]. 2016 [citado 21 de Julho de 2020];30(1):1–11. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.idc.2015.10.004>
17. Arcobello JT, Revankar SG. Phaeohyphomycosis. *Semin Respir Crit Care Med* [Internet]. 2020 [citado 11 de Março de 2020];41(1):131–140. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32000289/>
18. Wilson A, Wilkie M, Rae N. Fungal diseases at the medical front door. *Br J Hosp Med* [Internet]. 2019 [citado 19 de Julho de 2020];80(3):157–61. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30860923/>
19. Patterson TF, Thompson GR, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2016 [citado 3 de Agosto de 2020];63(4):1–60. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/cid/ciw326>
20. Bicanic T, Harrison TS. Cryptococcal meningitis. *Br Med Bull* [Internet]. 2005 [citado 3 de Agosto de 2020];72:99–118. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/bmb/ldh043>

21. Tomo S, Silva RL, Miyahara GI, Stefanini AR, Simonato LE. Diagnosis and treatment of primary paracoccidioidomycosis in oral mucosa. *Dermatol Ther* [Internet]. 2020 [citado 22 de Março de 2020];33(3):e13314. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32185852>
22. Mittal J, Ponce MG, Gendlina I, Nosanchuk JD. Histoplasma Capsulatum: Mechanisms for Pathogenesis. *Curr Top Microbiol Immunol* [Internet]. 2019 [citado 13 de Outubro de 2020];422:157–91. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30043340/>
23. Huey CJ, Gopinath SCB, Uda MNA, Zulhaimi HI, Jaafar MN, Kasim FH, et al. Mycorrhiza: a natural resource assists plant growth under varied soil conditions. *3 Biotech* [Internet]. 2020 [citado 19 de Maio de 2020];10(5):204. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s13205-020-02188-3>
24. Merckx V, editor. *Mycoheterotrophy: The Biology of Plants Living on Fungi*. Leiden, The Netherlands: Springer; 2012.
25. Nadeem SM, Ahmad M, Zahir ZA, Javaid A, Ashraf M. The role of mycorrhizae and plant growth promoting rhizobacteria (PGPR) in improving crop productivity under stressful environments. *Biotechnol Adv* [Internet]. 2014 [citado 20 de Maio de 2020];32(2):429–48. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biotechadv.2013.12.005>
26. Szabó K, Böll S, Erős-Honti Z. Applying artificial mycorrhizae in planting urban trees. *Appl Ecol Environ Res* [Internet]. 2014 [citado 20 de Maio de 2020];12(4):835–53. Disponível em: https://doi.org/10.15666/aeer/1204_835853
27. Schnepf A, Roose T, Schweiger P. Growth model for arbuscular mycorrhizal fungi. *J R Soc Interface* [Internet]. 2008 [citado 20 de Maio de 2020];5(24):773–84. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18077246/>
28. Asplund J, Wardle DA. How lichens impact on terrestrial community and ecosystem properties. *Biol Rev* [Internet]. 2017 [citado 19 de Agosto de 2020];92(3):1720–38. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27730713/>
29. Calcott MJ, Ackerley DF, Knight A, Keyzers RA, Owen JG. Secondary metabolism in the lichen symbiosis. *Chem Soc Rev* [Internet]. 2018 [citado 18 de Agosto de 2020];47(5):1730–60. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1039/C7CS00431A>
30. Boddy L, Hiscox J. *Fungal Ecology: Principles and Mechanisms of Colonization and*

- Competition by Saprotrophic Fungi. *Microbiol Spectr* [Internet]. 2016 [citado 27 de Setembro de 2020];4(6). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28087930/>
31. Maynard DS, Crowther TW, Bradford MA. Fungal interactions reduce carbon use efficiency. *Ecol Lett* [Internet]. 2017 [citado 27 de Setembro de 2020];20(8):1034–42. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28677157/>
 32. Větrovský T, Štursová M, Baldrian P. Fungal Communities in Soils: Soil Organic Matter Degradation. *Methods Mol Biol* [Internet]. 2016 [citado 27 de Setembro de 2020];1399:89–100. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26791498/>
 33. Chambergo FS, Valencia EY. Fungal biodiversity to biotechnology. *Appl Microbiol Biotechnol* [Internet]. 2016 [citado 27 de Agosto de 2020];100(6):2567–77. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26810078/>
 34. Dupont J, Dequin S, Giraud T, Le Tacon F, Marsit S, Ropars J, et al. Fungi as a source of food. *Microbiol Spectr* [Internet]. 2017 [citado 11 de Setembro de 2020];5(3). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28597810/>
 35. Lazo-Vélez MA, Serna-Saldívar SO, Rosales-Medina MF, Tinoco-Alvear M, Briones-García M. Application of *Saccharomyces cerevisiae* var. *boulardii* in food processing: a review. *J Appl Microbiol* [Internet]. 2018 [citado 25 de Setembro de 2020];125(4):943–51. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29961970/>
 36. Lange L. The importance of fungi and mycology for addressing major global challenges. *IMA Fungus* [Internet]. 2014 [citado 22 de Setembro de 2020];5(2):463–71. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25734035/>
 37. Meyer V, Andersen MR, Brakhage AA, Braus GH, Caddick MX, Cairns TC, et al. Current challenges of research on filamentous fungi in relation to human welfare and a sustainable bio-economy: a white paper. *Fungal Biol Biotechnol* [Internet]. 2016 [citado 23 de Setembro de 2020];3(1):1–17. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28955465/>
 38. Becker J, Hosseinpour Tehrani H, Gauert M, Mampel J, Blank LM, Wierckx N. An *Ustilago maydis* chassis for itaconic acid production without by-products. *Microb Biotechnol* [Internet]. 2020 [citado 25 de Setembro de 2020];13(2):350–62. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31880860/>
 39. Lee H, Lee H, Nam K, Zahra Z, Zahra Z, Farooqi MQU. Potentials of truffles in

- nutritional and medicinal applications: A review. *Fungal Biol Biotechnol* [Internet]. 2020 [citado 25 de Setembro de 2020];7(1):9. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s40694-020-00097-x>
40. Phan CW, David P, Sabaratnam V. Edible and Medicinal Mushrooms: Emerging Brain Food for the Mitigation of Neurodegenerative Diseases. *J Med Food* [Internet]. 2017 [citado 13 de Outubro de 2020];20(1):1–10. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28098514/>
 41. Khan AU, Malik N, Khan M, Cho MH, Khan MM. Fungi-assisted silver nanoparticle synthesis and their applications. *Bioprocess Biosyst Eng* [Internet]. 2018 [citado 13 de Outubro de 2020];41(1):1–20. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28965140/>
 42. Moghaddam AB, Namvar F, Moniri M, Tahir PM, Azizi S, Mohamad R. Nanoparticles biosynthesized by fungi and yeast: A review of their preparation, properties, and medical applications. *Molecules* [Internet]. 2015 [citado 17 de Setembro de 2020];20(9):16540–65. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26378513/>
 43. Guilger-Casagrande M, Lima R de. Synthesis of Silver Nanoparticles Mediated by Fungi: A Review. *Front Bioeng Biotechnol* [Internet]. 2019 [citado 22 de Setembro de 2020];7:1–16. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6818604/>
 44. Zheng Y, Yu X, Zeng J, Chen S. Feasibility of filamentous fungi for biofuel production using hydrolysate from dilute sulfuric acid pretreatment of wheat straw. *Biotechnol Biofuels* [Internet]. 2012 [citado 8 de Setembro de 2020];5(1):50. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3463428/>
 45. Sassner P, Galbe M, Zacchi G. Techno-economic evaluation of bioethanol production from three different lignocellulosic materials. *Biomass and Bioenergy* [Internet]. 2008 [citado 8 de Setembro de 2020];32(5):422–30. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.biombioe.2007.10.014>
 46. Harms H, Schlosser D, Wick LY. Untapped potential: Exploiting fungi in bioremediation of hazardous chemicals. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 2011 [citado 8 de Setembro de 2020];9(3):177–92. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/nrmicro2519>

47. Bengyella L, Iftikhar S, Nawaz K, Fonmboh DJ, Yekwa EL, Jones RC, et al. Biotechnological application of endophytic filamentous bipolaris and curvularia: a review on bioeconomy impact. *World J Microbiol Biotechnol* [Internet]. 2019 [citado 24 de Setembro de 2020];35(5):1–14. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11274-019-2644-7>
48. Karwehl S, Stadler M. Exploitation of Fungal Biodiversity for Discovery of Novel Antibiotics. Em: Stadler M, Dersch P, editores. *How to Overcome the Antibiotic Crisis Current Topics in Microbiology and Immunology* [Internet]. Springer; 2016 [citado 23 de Março de 2020]. p. 303–38. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27422786>
49. Friedman ND, Temkin E, Carmeli Y. The negative impact of antibiotic resistance. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2016 [citado 23 de Março de 2020];22(5):416–22. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2015.12.002>
50. Shlaes DM, Gerding DN, John JF, Craig WA, Bornstein DL, Duncan RA, et al. Society for Healthcare Epidemiology of America and Infectious Diseases Society of America Joint Committee on the Prevention of Antimicrobial Resistance: Guidelines for the Prevention of Antimicrobial Resistance in Hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* [Internet]. 1997 [citado 29 de Março de 2020];18(4):584–99. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9314444>
51. Hyde KD, Xu J, Rapior S, Jeewon R, Lumyong S, Niego AGT, et al. The amazing potential of fungi: 50 ways we can exploit fungi industrially. *Fungal Divers* [Internet]. 2019 [citado 18 de Março de 2020];97(1):1–136. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s13225-019-00430-9>
52. Bailey AM, Alberti F, Kilaru S, Collins CM, De Mattos-Shiple K, Hartley AJ, et al. Identification and manipulation of the pleuromutilin gene cluster from *Clitopilus passeckerianus* for increased rapid antibiotic production. *Sci Rep* [Internet]. 2016 [citado 2 de Abril de 2020];6:25202. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27143514/>
53. Herath K, Jayasuriya H, Zink DL, Sigmund J, Vicente F, De La Cruz M, et al. Isolation, structure elucidation, and antibacterial activity of methiosetin, a tetramic acid from a tropical sooty mold (*Capnodium* sp.). *J Nat Prod* [Internet]. 2012 [citado 5 de Abril de 2020];75(3):420–4. Disponível em:

<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/np200857y>

54. Hellwig V, Grothe T, Mayer-Bartschmid A, Endermann R, Geschke FU, Henkel T, et al. Altersetin, a new antibiotic from cultures of endophytic *Alternaria* spp. Taxonomy, fermentation, isolation, structure elucidation and biological activities. *J Antibiot (Tokyo)* [Internet]. 2002 [citado 6 de Abril de 2020];55(10):881–92. Disponível em: https://www.jstage.jst.go.jp/article/antibiotics1968/55/10/55_10_881/_article
55. Ondeyka JG, Smith SK, Zink DL, Vicente F, Basilio A, Bills GF, et al. Isolation, structure elucidation and antibacterial activity of a new tetramic acid, ascosetin. *J Antibiot (Tokyo)* [Internet]. 2014 [citado 8 de Abril de 2020];67(7):527–31. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/ja201433>
56. Halecker S, Surup F, Kuhnert E, Mohr KI, Brock NL, Dickschat JS, et al. Hymenoseitin, a 3-decalinoyltetramic acid antibiotic from cultures of the ash dieback pathogen, *Hymenoscyphus pseudoalbidus*. *Phytochemistry* [Internet]. 2014 [citado 9 de Abril de 2020];100:86–91. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2014.01.018>
57. Campoy S, Adrio JL. Antifungals. *Biochem Pharmacol* [Internet]. 2017 [citado 16 de Agosto de 2020];133:86–96. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27884742/>
58. Robbins N, Wright GD, Cowen LE. Antifungal Drugs: The Current Armamentarium and Development of New Agents. *Microbiol Spectr* [Internet]. 2016 [citado 19 de Abril de 2020];4(5):1–20. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27763259>
59. Houšť J, Spížek J, Havlíček V. Antifungal drugs. *Metabolites* [Internet]. 2020 [citado 23 de Abril de 2020];10(3):106. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7143493/>
60. Francois I, Aerts A, Cammue B, Thevissen K. Currently Used Antimycotics: Spectrum, Mode of Action and Resistance Occurrence. *Curr Drug Targets* [Internet]. 2005 [citado 30 de Abril de 2020];6(8):895–907. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16375673>
61. Santos GC d. O, Vasconcelos CC, Lopes AJO, Cartágenes M do S d. S, Filho AKDB, do Nascimento FRF, et al. *Candida* infections and therapeutic strategies: Mechanisms of action for traditional and alternative agents. *Front Microbiol* [Internet]. 2018 [citado

- 30 de Abril de 2020];9(3):1–23. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01351>
62. Gull K, Trinci A. Griseofulvin inhibits fungal mitosis. *Nature* [Internet]. 1973 [citado 7 de Maio de 2020];244(5414):292–4. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4583105>
63. Develoux M. Griseofulvin. *Ann Dermatol Venereol* [Internet]. 2001 [citado 7 de Maio de 2020];128(12):1317–25. Disponível em: <https://europemc.org/article/med/11908134>
64. Denning DW. Echinocandin antifungal drugs. *Lancet* [Internet]. 2003 [citado 27 de Abril de 2020];362(9390):1142–51. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14550704>
65. Perfect JR. The antifungal pipeline: A reality check. *Nat Rev Drug Discov* [Internet]. 2017 [citado 5 de Maio de 2020];16(9):603–16. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28496146>
66. Chepkirui C, Richter C, Clement J, Stadler M. Monochlorinated calocerins A-D and 9-oxostrobilurin derivatives from the basidiomycete *Favolaschia calocera*. *Phytochemistry* [Internet]. 2016 [citado 29 de Abril de 2020];132:95–101. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.phytochem.2016.10.001>
67. Sauter H, Steglich W, Anke T. Strobilurins: Evolution of a New Class of Active Substances. *Angew Chemie Int Ed* [Internet]. 1999 [citado 28 de Abril de 2020];38(10):1328–49. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/chin.199933303>
68. Sandargo B, Chepkirui C, Cheng T, Chaverra-Muñoz L, Thongbai B, Stadler M, et al. Biological and chemical diversity go hand in hand: Basidiomycota as source of new pharmaceuticals and agrochemicals. *Biotechnol Adv* [Internet]. 2019 [citado 28 de Abril de 2020];37(6):107344. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2019.01.011>
69. Liang H. Sordarin, an antifungal agent with a unique mode of action. *Beilstein J Org Chem* [Internet]. 2008 [citado 6 de Maio de 2020];4:31. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18941619>
70. Galgóczy L, Yap A, Marx F. Cysteine-Rich Antifungal Proteins from Filamentous Fungi are Promising Bioactive Natural Compounds in Anti- *Candida* Therapy. *Isr J*

- Chem [Internet]. 2019 [citado 6 de Maio de 2020];59(5):360–70. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31680702>
71. Sonderegger C, Galgóczy L, Garrigues S, Fizil Á, Borics A, Manzanares P, et al. A *Penicillium chrysogenum*-based expression system for the production of small, cysteine-rich antifungal proteins for structural and functional analyses. *Microb Cell Fact* [Internet]. 2016 [citado 8 de Maio de 2020];15(1):1–14. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27835989>
 72. Marx F, Binder U, Leiter É, Pócsi I. The *Penicillium chrysogenum* antifungal protein PAF, a promising tool for the development of new antifungal therapies and fungal cell biology studies. *Cell Mol Life Sci* [Internet]. 2008 [citado 8 de Maio de 2020];65(3):445–54. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17965829>
 73. Szappanos H, Szigeti GP, Pál B, Rusznák Z, Szucs G, Rajnavölgyi É, et al. The *Penicillium chrysogenum*-derived antifungal peptide shows no toxic effects on mammalian cells in the intended therapeutic concentration. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* [Internet]. 2005 [citado 9 de Maio de 2020];371(2):122–32. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15702351>
 74. De Silva DD, Rapior S, Hyde KD, Bahkali AH. Medicinal mushrooms in prevention and control of diabetes mellitus. *Fungal Divers* [Internet]. 2012 [citado 14 de Maio de 2020];56(1):1–29. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13225-012-0187-4>
 75. Jeong SC, Jeong YT, Yang BK, Islam R, Koyyalamudi SR, Pang G, et al. White button mushroom (*Agaricus bisporus*) lowers blood glucose and cholesterol levels in diabetic and hypercholesterolemic rats. *Nutr Res* [Internet]. 2010 [citado 17 de Maio de 2020];30(1):49–56. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nutres.2009.12.003>
 76. Yang B-K, Kim G-N, Jeong Y-T, Jeong H, Mehta P, Song C-H. Hypoglycemic Effects of Exo-biopolymers Produced by Five Different Medicinal Mushrooms in STZ-induced Diabetic Rats. *Mycobiology* [Internet]. 2008 [citado 17 de Maio de 2020];36(1):45–9. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3755251/>
 77. Xiao C, Wu Q, Tan J, Cai W, Yang X, Zhang J. Inhibitory effects on α -glucosidase and hypoglycemic effects of the crude polysaccharides isolated from 11 edible fungi. *J Med*

- Plants Res [Internet]. 2011 [citado 15 de Maio de 2020];5(32):6963–7. Disponível em: <https://academicjournals.org/journal/jmpr/article-abstract/388a60825636>
78. Wińska K, MacZka W, Gabryelska K, Grabarczyk M. Mushrooms of the genus *ganoderma* used to treat diabetes and insulin resistance. *Molecules* [Internet]. 2019 [citado 16 de Maio de 2020];24(22):4075. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6891282/>
79. Ehsanifard Z, Mir-Mohammadrezaei F, Safarzadeh A, Ghobad-Nejhad M. Aqueous extract of *Inocutis levis* improves insulin resistance and glucose tolerance in high sucrose-fed Wistar rats. *J HerbMed Pharmacol* [Internet]. 2017 [citado 16 de Maio de 2020];6(4):160–4. Disponível em: http://www.herbmedpharmacol.com/Article/JHP_4087_20170429101459
80. Huang HT, Wang SL, Nguyen VB, Kuo YH. Isolation and identification of potent antidiabetic compounds from *Antrodia cinnamomea* — An edible Taiwanese mushroom. *Molecules* [Internet]. 2018 [citado 17 de Maio de 2020];23(11):1–12. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6278467/>
81. Cheng Z, Li Y, Liu W, Liu L, Liu J, Yuan W, et al. Butenolide derivatives with-glucosidase inhibitions from the deep-sea-derived fungus *aspergillus terreus* ypga10. *Mar Drugs* [Internet]. 2019 [citado 17 de Maio de 2020];17(6):1–9. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6627487/>
82. Gil-Ramírez A, Caz V, Smiderle FR, Martin-Hernandez R, Largo C, Taberner M, et al. Water-Soluble Compounds from *Lentinula edodes* Influencing the HMG-CoA Reductase Activity and the Expression of Genes Involved in the Cholesterol Metabolism. *J Agric Food Chem* [Internet]. 2016 [citado 25 de Setembro de 2020];64(9):1910–20. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26877235/>