
Aspergillus fumigatus: aspectos gerais e importância na medicina contemporânea

Aspergillus fumigatus: *general aspects and importance in contemporary medicine*

Sabrina Mesquita-Rocha¹

¹Coordenadoria de Vigilância em Saúde, Secretaria Municipal de Saúde de São Paulo, Prefeitura da Cidade de São Paulo, São Paulo-SP, Brasil.

Resumo

Micro-organismos do gênero *Aspergillus* são fungos filamentosos, ubíquos, amplamente distribuídos na natureza com grande importância no setor agrícola, industrial, na medicina veterinária e na saúde humana, sobretudo como agente de infecção fúngica invasiva em ambientes nosocomiais. A espécie que mais ocasiona doenças em humanos é *Aspergillus fumigatus*, considerado um agente oportunista, responsável por cerca de 90% dos casos de aspergilose descritos no mundo. As taxas de mortalidade da forma mais grave de aspergilose, a Aspergilose Invasiva (AI), variam entre 80 a 100% em pacientes seriamente imunocomprometidos. A infecção ocasionada por *A. fumigatus* é diagnosticada por métodos histológicos, cultura e análise macro e micromorfológica, o que limita a identificação no nível de espécie e consequentemente, o correto diagnóstico e tratamento oportuno. A incidência de AI no Brasil é incerta, devido à ausência de dados oficiais de notificação. As investigações conduzidas no país ocorreram em hospitais terciários, mais especificamente em unidades de transplantados (células tronco hematopoiéticas de órgãos sólidos). Dados de resistência a antifúngicos em isolados de *A. fumigatus* são descritos em coortes europeias e estão correlacionados com falhas terapêuticas. A presente revisão tem como objetivo descrever o impacto da aspergilose ocasionada por *A. fumigatus* nos dias atuais e a importância do correto diagnóstico laboratorial na prática clínica.

Descritores: Aspergilose; *Aspergillus fumigatus*; Terapêutica; Técnicas de laboratório clínico

Abstract

Microorganisms of the genus *Aspergillus* are filamentous, ubiquitous fungi, widely distributed in nature with great importance in agriculture, industry, veterinary medicine and human health, especially as an agent of invasive fungal infection in nosocomial environments. *Aspergillus fumigatus*, considered an opportunistic agent, accounts for about 90% of the cases of aspergillosis described in the world. Mortality rates of the most severe form of aspergillosis, Invasive Aspergillosis (IA), range from 80 to 100% in severely immunocompromised patients. The infection caused by *A. fumigatus* is diagnosed by histological methods, culture and macromorphological and micromorphological analysis, which limits the identification at the species level and, consequently, the correct diagnosis and timely treatment. The incidence of IA in Brazil is uncertain because of the absence of official reporting data. Investigations conducted in the country occurred in tertiary hospitals, more specifically in transplant units (hematopoietic stem cells and solid organ). Antifungal resistance data in *A. fumigatus* isolates are described in european cohorts and are correlated with therapeutic failures. The present review aims to describe the impact of aspergillosis caused by *A. fumigatus* nowadays and the importance of correct laboratory diagnosis in clinical practice.

Descriptors: Aspergillosis; *Aspergillus fumigatus*; Therapy; Clinical laboratory techniques

Introdução

Micro-organismos do gênero *Aspergillus* são fungos filamentosos, sapróbios ubíquos, com inúmeras características biológicas que permitem a sua sobrevivência em regiões que apresentam condições extremas, como áreas desérticas e regiões polares. Seus propágulos assexuados (conídios) são facilmente dispersos pelo ar, o que permite sua distribuição por amplas áreas, como ambientes abertos e fechados, incluindo hospitais.^{1,2}

Além da grande importância no setor agrícola e na medicina veterinária, *Aspergillus* destaca-se também nas áreas da saúde humana, industrial e biotecnológica. São descritas mais de 250 espécies do gênero, principalmente na forma anamorfa (reprodução assexuada) e alguns teleomorfos (reprodução sexuada), sendo 40 delas consideradas patógenos oportunistas ao homem. A espécie que mais ocasiona doenças em humanos é *Aspergillus fumigatus*, seguida de *Aspergillus flavus*, *Aspergillus terreus*, *Aspergillus niger* e *Aspergillus ustus*.²

A Aspergilose Invasiva (AI) está entre as principais causas de morte em pacientes severamente imunocomprometidos, com mortalidade que varia de 85 a 90%. No Brasil a aspergilose é subestimada devido à ausência de dados oficiais. Recentemente um estudo estimou a frequência baseada em revisão de artigos que descreveram o número de casos de doenças fúngicas por tipo de doença, incluindo casos de aspergilose, por grupo específico de pacientes de risco (asmáticos, com fibrose cística e Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica). Os autores calcularam que 1.010.465 casos de doenças fúngicas ocasionadas por *Aspergillus* ocorrem no Brasil, incluindo aspergilose invasiva, aspergilose broncopulmonar crônica e asma ocasionada por sensibilização fúngica.³

A presente revisão tem como objetivo descrever o impacto da aspergilose ocasionada por *A. fumigatus* nos dias atuais e a importância do correto diagnóstico na prática clínica.

Revisão da literatura

Para a revisão integrativa da literatura foi realizada busca na base de dados PubMed/Medline, utilizando os descritores “*Aspergillus fumigatus*”; “laboratory diagnosis” e “Aspergillosis” e o operador booleano “AND”. Foram selecionados 30 artigos publicados em língua inglesa contendo os seguintes itens: biologia e taxonomia de *Aspergillus fumigatus*, epidemiologia da aspergilose em humanos, diagnóstico clínico e laboratorial e tratamento antifúngico.

Resultados e Discussão

Aspergilose e sua importância na medicina contemporânea

Aspergilose é o termo empregado para designar um grupo amplo de doenças de apresentação clínica variável, que tem em comum o agente causal *Aspergillus*. As características do hospedeiro, incluindo a integridade anatômica dos pulmões, sua resposta imune, assim como, a porta de entrada, a patogenicidade e virulência do fungo, desempenham um papel crucial no espectro clínico da doença. A aspergilose inclui três principais formas clínicas: invasiva (aspergilose pulmonar invasiva, traqueobronquite, endocardite, formas disseminadas), crônica e saprofítica (aspergiloma, aspergilose pulmonar cavitária crônica e otomicoses) e alérgica (aspergilose broncopulmonar alérgica, sinusite alérgica). Outras manifestações clínicas são as infecções superficiais (ceratite, onicomicoses, e infecções associadas à injúria tecidual ou corpo estranho), e as micotoxicoses. Ademais, em menor frequência, os pacientes podem apresentar invasão do sistema nervoso central por contiguidade da sinusite ou por fungemia secundária ao foco pulmonar.^{4,5}

A principal porta de entrada do *Aspergillus* é a via respiratória, sendo assim, a árvore broncopulmonar e os seios nasais são os sítios preferenciais para o desenvolvimento da aspergilose. O processo de inalação de propágulos é facilitado por suas propriedades aerodinâmicas e pelo tamanho dos conídios (2-5 µm) de algumas espécies, particularmente, *A. fumigatus*. Após a inalação dos conídios, ocorre deposição dos propágulos nos bronquíolos ou no espaço alveolar. Em indivíduos saudáveis, os conídios são removidos pelo clearance mucociliar encontrado em células epiteliais e macrófagos alveolares, sendo estes responsáveis primários pela fagocitose dos conídios de *Aspergillus*. Os macrófagos alveolares atuam também como ativadores da resposta pró-inflamatória, recrutando neutrófilos.⁶

Outro aspecto marcante desta infecção é a capacidade desses fungos em invadir vasos sanguíneos provocando trombose com áreas extensas de infarto e necrose de tecidos. Esta capacidade de invasão é dependente da produção das enzimas proteases e elastases.⁴

A Aspergilose Invasiva (AI) pulmonar é a forma mais grave, sendo uma importante causa de morbidade e com taxas de mortalidade variando entre 80 a 100% em pacientes seriamente imunocomprometidos. Cerca

de 90% dos casos de AI descritos no mundo tem como agente etiológico *A. fumigatus*.^{4,5}

O aumento de casos reportados de AI deve-se, principalmente, a um maior número de pacientes com patologias de risco, incluindo neoplasias hematológicas, neutropenia prolongada ou disfunção de neutrófilos, o uso de corticosteróide (dose e duração), transplantes de órgãos sólidos e de medula óssea.⁷

Dados de incidência de AI no Brasil são bastante escassos, pois não há notificações oficiais. As investigações conduzidas no país ocorreram em hospitais terciários, mais especificamente em unidades de transplantes de células tronco hematopoiéticas e em unidades de transplante de órgãos sólidos. Os fatores de risco identificados nos estudos são: uso de corticosteróides, neutropenia, alteração da terapêutica antifúngica e doença disseminada.⁽⁷⁻¹⁰⁾

Diagnóstico e Classificação

O padrão ouro para o diagnóstico da aspergilose é o crescimento do agente em cultura utilizando materiais biológicos de sítios estéreis e análise histopatológica dos órgãos afetados. Contudo, a sensibilidade do método é baixa (< 50%), o que torna o diagnóstico final tardio. Atualmente, o diagnóstico da aspergilose é baseado na análise de sinais e sintomas, histopatologia, exames radiológicos (não são específicos) crescimento em cultura (ágar extrato de malte e/ou ágar batata) e a detecção de DNA fúngico ou componentes da parede celular como galactomanana e/ou β-D-glucana em amostras clínicas provenientes de sítios estéreis.¹¹

A infecção ocasionada por *A. fumigatus* é diagnosticada por métodos histológicos, cultura e identificação baseada em características macro e micromorfológicas, o que limita a identificação no nível de espécie e conseqüentemente, o correto diagnóstico.¹²⁻¹³

Atualmente na taxonomia de *A. fumigatus* e espécies relacionadas aplica-se o conceito polifásico de identificação aplicado para a correta discriminação de espécie, baseado em parâmetros moleculares, morfológicos e fisiológicos, uma vez que a diversidade intraespecífica é alta.¹²

A. fumigatus pertence à seção (Subgênero) Fumigati que compreende cerca de 30 espécies, saprófitas do solo de distribuição mundial, sendo 10 anamorfias e 20 teleomorfias (gênero Neosartorya). Todas as espécies anamorfias são consideradas crípticas de *A. fumigatus*, de acordo com as características macro e micromorfológicas. As espécies incluídas na seção Fumigati são caracterizadas micromorfológicamente apresentarem conidióforos lisos, vesículas em forma de balão (subclavadas), unisseriadas, cabeça colunar, conídios globosos em tons de verde, com textura que varia de lisa a rugosa, dependendo da espécie. Antes identificadas como *A. fumigatus* (atualmente *A. fumigatus sensu lato*), estão incluídas as espécies crípticas (macro e micromorfologia muito semelhante): *A. fumigatus sensu stricto*, *A. lentulus*, *A. fumigatiaffinis* e *A. novofumigatus* (Figura 1). Recentemente foi descrita a forma teleomorfa

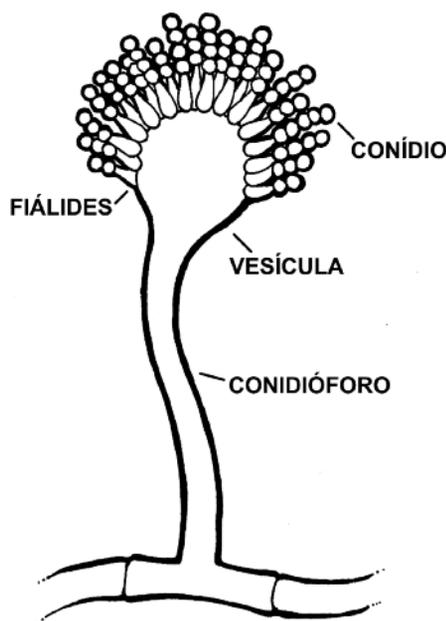


Figura 1. Micromorfologia de *Aspergillus fumigatus sensu lato*.

(sexuada) de *A. fumigatus*, denominada *Neosartorya fumigata*.¹²⁻¹³

Tratamento antifúngico das infecções por *Aspergillus fumigatus*

O desenvolvimento de novos antifúngicos nas últimas duas décadas modificou substancialmente a terapêutica das infecções fúngicas. Atualmente três classes de antifúngicos são utilizadas frente às diversas manifestações clínicas da aspergilose: os poliênicos, que agem na membrana celular da célula fúngica, representados pela Anfotericina B e suas formulações lipídicas, os triazólicos que atuam inibindo a síntese de ergosterol, bloqueando a ação da enzima 14- α -demetilase, (itraconazol, voriconazol e posaconazol), e recentemente as equinocandinas (caspofungina, micafungina e anidulafungina). Itraconazol durante décadas foi amplamente utilizado na terapêutica, principalmente nas formas crônicas de aspergilose. Voriconazol é a droga de primeira escolha em casos de AI, e as equinocandinas são utilizadas em casos refratários e na profilaxia.¹⁴⁻¹⁵

Apesar da disponibilidade dessas drogas, há um grande número de casos de AI que apresentam falhas terapêuticas. Além do incremento do arsenal terapêutico para infecções por *Aspergillus*, a caracterização de que espécies diferentes deste gênero, pertencentes à mesma seção não apresentam susceptibilidade semelhante aos antifúngicos. Neste contexto, por exemplo, espécies da seção *Fumigati* que também são agentes de aspergilose em humanos, como *A. lentulus* tem baixa susceptibilidade in vitro a uma variedade de antifúngicos, incluindo

anfotericina B, azólicos e equinocandinas. Diante da heterogeneidade biológica do grupo, é relevante investir na identificação genotípica para o correto diagnóstico dos isolados clínicos.¹⁵⁻¹⁹

Resistências a antifúngicos de isolados de *Aspergillus fumigatus*

As infecções fúngicas invasivas em geral são difíceis de tratar e, em alguns casos, se faz necessário o uso prolongado de medicamentos antifúngicos, sendo este um dos fatores que possibilita o surgimento de isolados resistentes. Casos de resistência a antifúngicos e fracasso terapêutico tem sido relatados nas últimas duas décadas.²⁰

Embora não exista um consenso sobre os pontos de corte para classificação dos isolados de *Aspergillus* em sensível e/ou resistente aos diferentes antifúngicos, grupos Europeus e Norte Americanos têm trabalhado com dados de Concentrações Inibitórias Mínimas (CIMs) obtidos com coleções de cepas selvagens e mutantes, buscando estabelecer valores de corte para interpretação dos resultados de CIM para azólicos testados com isolados de *Aspergillus*. Os pontos de corte até então analisados sugerem como valores limites para sensibilidade aos triazólicos as CIMs $\leq 1,0$ $\mu\text{g/mL}$ para itraconazol e voriconazol e CIMs $\leq 0,50$ $\mu\text{g/mL}$ para posaconazol.²¹⁻²³

A resistência a antifúngico pode ser classificada como resistência microbiológica e/ou clínica. A resistência microbiológica é definida pela presença de um mecanismo resultante de uma mutação, que confere ao microrganismo resistência ao antifúngico testado, podendo

ser considerada primária, quando o microrganismo apresenta resistência ao antifúngico mesmo sem ter sido exposto previamente, ou secundária quando a resistência é adquirida, decorrente de exposição prévia ao antifúngico. A resistência clínica por sua vez é definida como a falha na terapia antifúngica, apesar do uso adequado de antifúngico frente ao agente etiológico da infecção fúngica.¹⁹

O primeiro caso documentado na literatura de resistência a itraconazol em isolado clínico de *A. fumigatus* foi proveniente de um paciente de um centro médico em Manchester, Inglaterra no ano de 1997.²⁴ Um estudo multicentrico posterior, conduzido com isolados provenientes de 17 países europeus, Estados Unidos e Brasil, demonstrou a que a prevalência de resistência a azólicos na Europa era de 3.2%.²⁵⁻²⁶

As duas principais coortes que evidenciaram o aumento dos casos de resistência em isolados clínicos foram da Holanda e da Inglaterra. Nesses países houve o relato do crescente aumento na taxa de resistência em isolados clínicos a azólicos, sobretudo a itraconazol, uma vez que foram observados altos valores de CIMs para esse antifúngico em testes de susceptibilidade ($\geq 4 \mu\text{l/ml}$).²⁷

Dados epidemiológicos na Holanda evidenciam o crescente aumento na taxa de resistência entre isolados clínicos de *A. fumigatus* todo o país, atribuída ao uso prolongado de fungicidas aplicados na agricultura, já que estudos que testaram isolados clínicos e ambientais demonstraram que o mesmo genótipo e a mesma mutação predominante no gene *cyp51A* eram responsáveis por uma grande parcela dos isolados resistentes a pelo menos um azólico testado.²⁸⁻²⁹

Na Inglaterra, na cidade de Manchester, o aumento nas taxas de resistência a itraconazol e outros azólicos tem sido associado a paciente com formas crônicas de aspergilose (aspergiloma e aspergilose cavitária crônica), que realizavam tratamento com itraconazol por longos períodos. Neste caso, a possível origem do mecanismo de resistência de *A. fumigatus* era a pressão seletiva exercida pelo uso de antifúngico.¹⁶

Os principais mecanismos de resistência relatados em diversos estudos são as mutações no gene codificador da enzima 14- α -demetilase, o sítio alvo dos antifúngicos azólicos, combinado ou não com a superexpressão de bombas de efluxo. A enzima 14 α demetilase (*Cyp51*) é codificada por dois genes homólogos, o *cyp51A* e o *cyp51 B*.³⁰

No Brasil não há estudos que detectaram resistência a azólicos em isolados de *A. fumigatus* clínicos e ambientais, todavia, a ausência de dados oficiais de notificação e a dificuldade no correto diagnóstico e, por conseguinte, a correta identificação do isolado, culminam na subestimativa dos casos no país.

Conclusão

Aspergillus fumigatus sensu lato é um fungo ubíquo que figura entre principais agentes de micoses oportunistas, contudo a ocorrência da aspergilose no Brasil ainda é subestimada. O crescente aumento de indiví-

duos com condições de risco (principalmente os imunocomprometidos) e as altas taxas de mortalidade de pacientes com AI descritas em todo o mundo, evidenciam a necessidade do conhecimento do perfil epidemiológico da doença no Brasil, bem como o investimentos no correto diagnóstico clínico e laboratorial.

Referências

1. Verweij PE, Zhang J, Debets AJM, Meis JF, van de Veerdonk FL, Schoustra SE, et al. In-host adaptation and acquired triazole resistance in *Aspergillus fumigatus*: a dilemma for clinical management. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(11):e251-e260. doi: 10.1016/S1473-3099(16)30138-4.
2. Guarro J. Taxonomía y biología de los hongos causantes de infección en humanos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012; 30:33-9.
3. Giacomazzi J, Baethgen L, Carneiro LC, Millington MA, Denning DW, Colombo AL, et al. The burden of serious human fungal infections in Brazil. *Mycoses*. 2016; 59(3):145-50.
4. Ghazaei C. Molecular Insights into Pathogenesis and Infection with *Aspergillus fumigatus*. *Malays J Med Sci*. 2017; 24(1):10-20. doi: 10.21315/mjms2017.24.1.2.
5. Stevens DA. Clinical aspergillosis for basic scientists. *Med Mycol*. 2009; 47 (Suppl 1):S1-S4.
6. Pasqualotto AC. Differences in pathogenicity and clinical syndromes due to *Aspergillus fumigatus* and *Aspergillus flavus*. *Med Mycol* 2009; 47:S261-70.
7. Nucci M, Queiroz-Telles F, Tobón AM, Restrepo A, Colombo AL. Epidemiology of opportunistic fungal infections in Latin America. *Clin Infect Dis*. 2010; 51:561-70.
8. Carvalho-Dias VMH, Sola CBS, Cunha CA, Shimakura SE, Pasquini R, Queiroz-Telles F. Invasive Aspergillosis in hematopoietic stem cell transplant recipients: a retrospective analysis. *Braz J Infect Dis*. 2008; 12 (5): 385-89.
9. Freitas DBA, Piovesan AC, Szarf G, Jasinowodolinski D, Meirelles GSP. Outbreak of invasive pulmonary aspergillosis among patients hospitalized in bone marrow transplant ward: tomographic finding. *J Bras Pneumol*. 2009; 35 (9): 931-36.
10. Zicker M, Colombo AL, Ferraz-Neto BH, Camargo LFA. Epidemiology of fungal infections in liver transplant recipients: a six-year study of a large Brazilian liver transplantation centre. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2001; 106: 339-45.
11. Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) consensus group. *Clin Infect Dis*. 2008; 46(12):1813-21.
12. Hong SB, Kim DH, Park IC, Choi YJ, Shin HD, Samson R. Re-identification of *Aspergillus fumigatus sensu lato* based on a new concept of species delimitation. *J Microbiol*. 2010; 48(5):607-15.
13. Samson RA, Hong S, Paterson SW, Frisvald JC, Varga J. Polyphasic taxonomy of *Aspergillus* section *Fumigati* and its teleomorph *Neosartorya*. *Stud Mycol*. 2007; 59: 147-203.
14. Fuhren J, Voskuil WS, Boel CH, Haas PJ, Hagen F, Meis JF, et al. High prevalence of azole resistance in *Aspergillus fumigatus* isolates from high-risk patients. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70(10):2894-8. doi: 10.1093/jac/dkv177.
15. Cuenca-Estrella M. Antifúngicos en el tratamiento de las infecciones sistémicas: importancia del mecanismo de acción, espectro de actividad y resistencias. *Rev Esp Quimioter*. 2010; 23: 169-76.

16. Howard SJ, Cerar D, Anderson MJ, Albarrag A, Fisher MC, Pasqualotto AC, et al. Frequency and evolution of Azole resistance in *Aspergillus fumigatus* associated with treatment failure. *Emerg Infect Dis.* 2009; 15:1068-76.
17. Snelders E, van der Lee HA, Kuijpers J, Rijs AJ, Varga J, Samson RA, et al. Emergence of azole resistance in *Aspergillus fumigatus* and spread of a single resistance mechanism. *PLoS Med.* 2008; 5:e219.
18. Balajee SA, Pappas PG, Moser SA. Patterns of susceptibility of *Aspergillus* isolates recovered from patients enrolled in the Transplant-Associated Infection Surveillance Network. *J Clin Microbiol.* 2009; 47:3271-75.
19. Gonçalves SS, Souza ACR, Chowdhary A, Meis JF, Colombo AL. Epidemiology and molecular mechanisms of antifungal resistance in *Candida* and *Aspergillus*. *Mycoses.* 2016 ;59(4):198-219. doi: 10.1111/myc.12469.
20. Lat A, Thompson GR. Update on the optimal use of voriconazole for invasive fungal infections. *Infect Drug Resist.* 2011; 4:43-53.
21. Pfaller MA, Castanheira M, Messer SA, Moet GJ, Jones RN. Echinocandin and triazole antifungal susceptibility profiles for *Candida spp.*, *Cryptococcus neoformans*, and *Aspergillus fumigatus*: application of new CLSI clinical breakpoints and epidemiologic cutoff values to characterize resistance in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2009). *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2011; 69 (1):45-50.
22. Espinel-Ingroff A, Diekema DJ, Fothergill A, Johnson E, Pelaez T, Pfaller MA, et al. Wild-type MIC distributions and epidemiological cutoff values for the triazoles and six *Aspergillus spp.* for the CLSI broth microdilution method (M38-A2 document). *J Clin Microbiol.* 2010; 48 (9):3251-57.
23. Meletiadiis J, Mavridou E, Melchers WJ, Mouton JW, Verweij PE. Epidemiological cutoff values for azoles and *Aspergillus fumigatus* based on a novel mathematical approach incorporating cyp51A sequence analysis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012; 56:2524-9.
24. Denning DW, Radford SA, Oakley KL, Hall L, Johnson EM, Warnock DW. Correlation between in-vitro susceptibility testing to itraconazole and in-vivo outcome of *Aspergillus fumigatus* infection. *J Antimicrob Chemother.* 1997; 40 (3):401-14.
25. Lockhart SR, Frade JP, Etienne KA, Pfaller MA, Diekema DJ, Balajee SA. Azole resistance in *Aspergillus fumigatus* isolates from the ARTEMIS global surveillance study is primarily due to the TR/L98H mutation in the cyp51A gene. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011; 55 (9):4465-68.
26. van der Linden JW, Arendrup MC, Warris A, Lagrou K, Pelloux H, Hauser PM, et al. Prospective multicenter international surveillance of azole resistance in *Aspergillus fumigatus*. *Emerg Infect Dis.* 2015; 21(6):1041-4.
27. Verweij PE, Snelders E, Kema GH, Mellado E, Melchers WJ. Azole resistance in *Aspergillus fumigatus*: a side-effect of environmental fungicide use? *Lancet Infect Dis.* 2009; 9 (12):789-95.
28. Klaassen CH, Gibbons JG, Fedorova ND, Meis JF, Rokas A. Evidence for genetic differentiation and variable recombination rates among Dutch populations of the opportunistic human pathogen *Aspergillus fumigatus*. *Mol Ecol.* 2012; 21:57-70.
29. Snelders E, Huis In 't Veld RA, Rijs AJ, Kema GH, Melchers WJ, Verweij PE. Possible environmental origin of resistance of *Aspergillus fumigatus* to medical triazoles. *Appl Environ Microbiol.* 2009; 75 (12):4053-7.
30. Hargrove TY, Wawrzak Z, Lamb DC, Guengerich FP, Lepesheva GI. Structure-Functional Characterization of Cytochrome P450 Sterol 14 α -Demethylase (CYP51B) from *Aspergillus fumigatus* and Molecular Basis for the Development of Antifungal Drugs. *J Biol Chem.* 2015;290(39):23916-34. doi: 10.1074/jbc.M115.677310.

Endereço para correspondência:

Sabrina Mesquita Rocha
 Coordenadoria de Vigilância em Saúde – COVISA
 Rua Santa Isabel, 181 - 5.º Andar – Vila Buarque
 São Paulo-SP, CEP 01221-010
 Brasil

E-mail: bia17mesquita@gmail.com

Recebido em 10 de junho de 2019
 Aceito em 28 de junho de 2019