

Criptococose: estudo clínico-epidemiológico, laboratorial e das variedades do fungo em 96 pacientes

Cryptococcosis: clinical epidemiological laboratory study and fungi varieties in 96 patients

Tomaz de Aquino Moreira^{1,2}, Marcelo Simão Ferreira³,
Rosineide Marques Ribas¹ e Aécio Sebastião Borges³

RESUMO

Estudo prospectivo foi realizado no Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, entre março de 1998 e novembro de 2003, em 96 pacientes com diagnóstico clínico e laboratorial de criptococose, sendo 81,3% portadores de AIDS. Cepas de *Cryptococcus neoformans* foram obtidas de diferentes amostras, sendo 77% em líquido cefalorraquidiano. A var *neoformans* foi isolada em 89 casos e a var *gattii* em 7. A meningoencefalite criptocócica (56,3% dos casos), foi a manifestação clínica mais descrita, seguida da fungemia (13,5%). Entre os fatores de risco, a AIDS (81,3%) foi o mais comumente associado à micose. A pesquisa direta do fungo realizada em 121 amostras demonstrou o microrganismo em 98,3%, com cultura (+) em todas. Dos pacientes, 59,4% foram tratados com anfotericina B ou derivados triazólicos, sendo que 72,9% evoluíram para óbito, em particular os portadores de AIDS (62,5%). Atualmente, a criptococose tem sido diagnosticada com muita frequência em nosso meio e constitui uma das doenças oportunistas de maior morbidade e mortalidade nos pacientes com AIDS.

Palavras-chaves: *Cryptococcus neoformans*. Criptococose. Síndrome da imunodeficiência adquirida. Vírus da imunodeficiência humana.

ABSTRACT

Ninety-six patients with cryptococcosis confirmed by clinical and laboratory diagnosis were assessed in a prospective study in a University Hospital from March 1998 to November 2003; of these, 81.3% were HIV seropositive patients. *Cryptococcus neoformans* was isolated from different samples, of which the cerebrospinal fluid 74 (77%) was the most frequent. *C. neoformans* var *neoformans* was isolated in 89 cases, where as *C. neoformans* var *gattii* was isolated in 7. Cryptococcal meningoencephalitis was detected in 56.3% cases. It was the most frequent unique clinical manifestation and the fungus was detected in the bloodstream in 13.5% of the patients. Among the risk factors, AIDS (81.3%) was the most frequently associated with mycosis. Direct examination carried out on 121 samples revealed the microorganism in 98.3% of them, while the culture was positive for all samples. Most of the patients (59.4%) were treated with amphotericin B or with triazoles, however 72.9% of them ended in death, in particular those patients with positive tests for the HIV (62.5%). Nowadays, cryptococcosis has been frequently diagnosed in our region and represents one of the opportunistic diseases with the highest morbidity and mortality rates in patients with AIDS.

Key-words: *Cryptococcus neoformans*. Cryptococcosis. Acquired immunodeficiency syndrome. Immunodeficiency human virus.

A criptococose, doença causada por uma levedura, o *Cryptococcus neoformans*, assumiu um papel relevante na atualidade por ser considerada uma das micoses mais comuns em pacientes imunodeprimidos, particularmente nos portadores da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), acometendo principalmente o sistema nervoso central⁶. O comprometimento

da imunidade celular é considerado o principal fator predisponente para infecção por esse microrganismo⁵.

O *Cryptococcus neoformans* apresenta cinco sorotipos (A, B, C, D e AD), sendo subdividido em três variedades: variedade *grubii* (sorotipo A) recentemente descrita, variedade *neoformans* (sorotipos D e AD) e variedade *gattii* (sorotipos B e C)¹⁰.

1. Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, MG. 2. Laboratório de Análises Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, MG. 3. Serviço de Infectologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, MG.

Endereço para correspondência: Prof. Marcelo Simão Ferreira. R. Goiás 480 Centro, 38400-064 Uberlândia, MG, Brasil.

Telefax: 55 34 3236-3151

e-mail: marcelosferreira@netsite.com.br

Recebido para publicação em 8/12/2004

Aceito em 7/3/2006

Os sorotipos A e D são os que mais comumente causam infecção no homem e 90% delas ocorrem em hospedeiros imunodeprimidos²¹. A distribuição do *C. neoformans* var *neoformans* é mundial, ao contrário da variedade *gattii*, que é mais prevalente em regiões tropicais e subtropicais¹².

Poucos estudos sobre essa micose têm sido realizados em nossa região. A maioria envolve pacientes infectados com o vírus da imunodeficiência humana (HIV), enfatizando aspectos epidemiológicos, clínicos e terapêuticos, sem a caracterização das variedades do fungo^{7,23}.

Essa investigação objetiva analisar as características demográficas, clínicas e laboratoriais, além da variedade das cepas do *C. neoformans* isoladas de pacientes acometidos por essa micose e atendidos no Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (HC-UFU).

MATERIAL E MÉTODOS

Foram analisados entre março de 1998 e novembro de 2003, no HC-UFU, prospectivamente, 96 pacientes com diagnóstico clínico e laboratorial de criptococose, sendo 78 associados à AIDS. Os pacientes portadores dessa síndrome foram diagnosticados a partir de teste imunoenzimático (ELISA), com teste confirmatório realizado através da prova de imunofluorescência indireta (IFI-HIV-1). A contagem de linfócitos T CD4+ foi realizada no laboratório regional de saúde pública, localizado na Cidade de Uberaba/MG, por meio de contagem diferencial por fluorescência FACScount.

O critério utilizado para ingresso, nesse estudo, foi exclusivamente, a detecção nos pacientes de cultura positiva para o fungo. As cepas de *C. neoformans* foram obtidas a partir de amostras de líquido cefalorraquidiano (n= 74), corrente sanguínea (n= 13), secreção brônquica (n= 5), medula óssea (n= 3) e lesão cutânea (n= 1). Essas amostras foram submetidas a exame direto com e sem tinta da Índia para demonstração da cápsula do microrganismo e cultivadas em ágar Sabouraud com e sem cloranfenicol, à temperatura ambiente e a 37°C, para o isolamento do fungo. As amostras da corrente sanguínea e de medula óssea foram cultivadas em frascos para hemocultura automatizada e em meio bifásico de infuso cérebro-coração, sendo a pesquisa direta e a cultura em meio de Sabouraud realizadas após detecção pelo sistema automatizado e/ou visualização macroscópica de colônias na fase sólida do meio.

Para determinação da espécie, colônias sugestivas de *C. neoformans* foram semeadas em ágar uréia de Christensen e realizados os teste de assimilação de aminoácidos e redução de nitrato. Para diferenciação entre as variedades foi utilizado o meio específico L-canavalina-glicina-azul de bromotimol (CGB), conforme proposto por Kwon-Chung¹³.

O diagnóstico laboratorial da criptococose através da detecção do antígeno capsular, (kits Calas (Meridian Diagnostics, USA) e Bio-Rad (Sanofi Diagnostic Pasteur, Brasil), foi realizado em 39 amostras provenientes do LCR (n= 36) e da corrente sanguínea (n= 3).

RESULTADOS

Do total de 96 casos diagnosticados, 89 (92,7%) foram identificados como *C. neoformans* var *neoformans* e 7 (7,3%) como *C. neoformans* var *gattii*. A var *neoformans* foi mais freqüente na faixa etária de 21 a 40 anos, enquanto a var *gattii* ocorreu em pacientes acima de 51 anos, com exceção de um paciente portador do HIV (faixa etária de 31 a 40 anos). Houve predominância da micose no sexo masculino em todas as faixas etárias, exceto no grupo abaixo de 20 anos de idade (feminino = 10,5%; masculino= 0) (Tabela 1).

Tabela 1 - Frequência percentual da criptococose por faixa etária e sexo, de acordo com as variedades do fungo observadas no Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia.

Faixa etária (anos)	Var <i>neoformans</i>				Var <i>gattii</i>				Total			
	masculino		feminino		masculino		feminino		masculino		feminino	
	nº	%	nº	%	nº	%	nº	%	nº	%	nº	%
≤ 20	0	0,0	2	10,5	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	10,5
21-30	26	37,1	5	26,3	0	0,0	0	0,0	26	33,8	5	26,3
31-40	25	35,7	8	42,1	1	14,3	0	0,0	26	33,8	8	42,1
41-50	9	12,9	2	10,5	0	0,0	0	0,0	9	11,6	2	10,5
51-60	8	11,4	0	0,0	3	42,8	0	0,0	11	14,3	0	0,0
61-70	2	2,9	1	5,3	1	14,3	0	0,0	3	3,9	1	5,3
71-80	0	0,0	1	5,3	1	14,3	0	0,0	1	1,3	1	5,3
> 80	0	0,0	0	0,0	1	14,3	0	0,0	1	1,3	0	0,0
Total	70	100,0	19	100,0	7	100,0	0	0,0	77	100,0	19	100,0

A incidência anual da criptococose mostrou distribuição similar em todo o estudo, com um maior número de casos nos anos de 1999, com 21 (21,9%) e 2002, com 20 (20,8%) casos.

Os fatores de risco associados à infecção pelo *C. neoformans* podem ser observados na Tabela 2. A AIDS foi a entidade mórbida mais freqüentemente associada a micose, seguida do lúpus eritematoso sistêmico e das neoplasias. Em nove (9,4%) dos pacientes não foi possível determinar qualquer fator de risco.

Tabela 2 - Distribuição dos casos de criptococose, observados no Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, segundo os fatores de risco analisados.

Fatores de risco	Número	Porcentagem
AIDS	78	81,3
Lúpus eritematoso sistêmico	4	4,2
Neoplasias	2	2,1
Cirrose hepática	1	1,0
Insuficiência renal crônica	1	1,0
Sem fator de risco	9	9,4
Dados não disponíveis	1	1,0
Total	96	100,0

n= freqüência; %= porcentagem

Nos pacientes com AIDS, a contagem de linfócitos T CD4+ esteve disponível em 34 (35,4%) casos, com valores que variavam de 1 a 209 células/ μ L (mediana de 16 células/ μ L).

Quanto às formas clínicas associadas a essa micose, a maioria 51 (57,3%) dos doentes infectados pela var *neoformans* desenvolveu meningoencefalite isoladamente ou fungemia 13 (14,6%) (Tabela 3). Dos sete pacientes infectados pela var *gattii*, 3 (42,9%) desenvolveram meningoencefalite; 3 (42,9%)

mostraram envolvimento pulmonar e em 1 (14,2%) detectou-se a presença de lesão cutânea isolada (antebraço esquerdo). Dos pacientes portadores dessa variedade, um tinha AIDS; um tinha cirrose hepática; outro tinha lúpus eritematoso sistêmico e quatro (57,1%) deles não apresentavam qualquer fator de risco para desenvolvimento da micose.

Tabela 3 - Relação entre as variedades de *Cryptococcus neoformans* e forma clínica da doença apresentados pelos pacientes com criptococose examinados no Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia.

Forma clínica	Variedade de <i>Cryptococcus neoformans</i>					
	<i>neoformans</i> (n=89)		<i>gattii</i> (n=7)		Total	
	nº	%	nº	%	nº	%
Meningoencefalite	51	57,3	3	42,8	54	56,3
Fungemia	13	14,6	0	0,0	13	13,5
Pneumopatia	2	2,2	3	42,8	5	5,2
Lesão cutânea isolada	0	0,0	1	14,4	1	1,0
Meningoencefalite + fungemia	12	13,5	0	0,0	12	12,5
Meningoencefalite + pneumopatia	2	2,2	0	0,0	2	2,1
Disseminada*	9	10,2	0	0,0	9	9,4

* Envolvimento de múltiplos sítios orgânicos (SNC, corrente sanguínea e medula óssea = 1; SNC, corrente sanguínea, fígado e baço = 1; SNC, corrente sanguínea, medula-óssea e aspirado brônquico = 1; SNC, corrente sanguínea, medula-óssea, fígado e baço = 1; SNC, corrente sanguínea e infecção urinária = 1; SNC e infecção urinária = 1; medula-óssea = 3).

Quanto ao diagnóstico laboratorial, a pesquisa direta demonstrou a presença do microrganismo em 119 (98,3%) das amostras, sendo a cultura positiva em 100% delas. O diagnóstico através da reação de aglutinação com partículas de látex (criptolátex) mostrou positividade em 38 (97,4%) de 39 amostras, com um título variando de 1:2 a 1:32.768. Houve falha na detecção do polissacarídeo capsular do fungo em apenas uma de três amostras originárias da corrente sanguínea.

A maioria dos pacientes, ou seja 57 (59,4%), foi tratada com anfotericina B isolada ou associada a derivados triazólicos, 14 (14,6%) deles receberam fluconazol de forma sequencial após o uso de anfotericina B, 4 (4,1%) utilizaram apenas derivados triazólicos, sendo três pacientes fluconazol e um itraconazol, e um (1%) paciente recebeu anfotericina B ou algum derivado triazólico em momentos diferentes do tratamento. Um total de 18 (18,8%) pacientes não recebeu nenhuma forma de terapia antifúngica, uma vez que o diagnóstico da micose foi realizado nos dias que antecederam o óbito do paciente (Tabela 4).

Tabela 4 - Relação dos agentes antifúngicos e suas combinações utilizadas no tratamento dos pacientes observados no Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia.

Agente antifúngico	Número	Porcentagem
Anfotericina B	52	54,2
Anfotericina B/fluconazol	14	14,6
Anfotericina B + fluconazol	3	3,0
Fluconazol	3	3,0
Anfotericina B/anfotericina B + fluconazol	1	1,1
Anfotericina B + cetoconazol	1	1,1
Itraconazol	1	1,1
Itraconazol/anfotericina B/fluconazol	1	1,1
Não tratados	18	18,8
Dados não disponíveis	2	2,0
Total	96	100,0

/= drogas utilizadas de forma sequencial.

A quase totalidade dos casos (70; 72,9%), evoluiu para o óbito, o que ocorreu particularmente naqueles com diagnóstico positivo para HIV (60; 62,5%) (Tabela 5).

Tabela 5 - Evolução clínica dos pacientes com criptococose observados no Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia.

Pacientes	<i>C. neoformans</i> var <i>neoformans</i> (n= 89)				<i>C. neoformans</i> var <i>gattii</i> (n= 7)			
	alta		óbito		alta		óbito	
	nº	%	nº	%	nº	%	nº	%
HIV -	4	4,5	8	8,9	4	57,1	2	28,6
HIV +	18	20,2	59	66,3	0	0,0	1	4,3
Total	22	24,7	67	75,3	4	57,1	3	42,9

C. = *Cryptococcus*; var= variedade; HIV= vírus da imunodeficiência humana; (-)= negativo; (+)= positivo.

DISCUSSÃO

A infecção por *Cryptococcus neoformans* é doença cada vez mais diagnosticada na prática clínica, sendo comumente observada em indivíduos imunocomprometidos¹⁶.

No presente estudo (96 casos de criptococose), demonstrou-se que a maioria dos casos da micose em nossa região foi causada pelo *Cryptococcus neoformans* variedade *neoformans*, sendo a variedade *gattii* implicada em apenas uma pequena parcela dos pacientes.

No Brasil, alguns trabalhos mais antigos demonstraram taxas mais elevadas de incidência da var *gattii*. No realizado por Lacaz e cols, utilizando 25 isolados clínicos obtidos entre 1947 e 1973, essa variedade representou um percentual de 36% das amostras, bem superior ao obtido neste estudo¹⁴.

Nos pacientes avaliados, a AIDS (81,3%) foi o fator de risco que mais freqüentemente esteve associado à micose, seguido do lúpus eritematoso e das neoplasias. Esses resultados são comprovados por outros trabalhos mais recentes publicados na literatura^{6 11 14 15 20 22}.

Em relação à idade, a literatura mundial tem demonstrado uma maior freqüência dessa infecção na faixa etária entre 30 e 60 anos^{3 18 22}. Contrariando esses fatos, o estudo em apreço evidenciou que aproximadamente 40% dos casos ocorreram em indivíduos com idade inferior a 30 anos, fato que poderia ser explicado pelo grande número de pacientes com AIDS nas primeiras décadas de vida.

Nesta casuística, a meningoencefalite criptocócica foi a manifestação clínica mais freqüentemente observada, sendo detectada isoladamente em 54 (56,3%) casos, fato também observado em praticamente todas as casuísticas publicadas na literatura referente a essa micose oportunista^{1 2 3 4 7 8 17 19}. O envolvimento pulmonar pela criptococose tem sido subestimado em pacientes com AIDS²². Neste estudo, a baixa freqüência do envolvimento pulmonar pode ser atribuída a falhas no diagnóstico e dificuldades na realização de testes com maior sensibilidade tais como tomografia computadorizada e biópsia pulmonar, principalmente em pacientes pouco sintomáticos, fato já observado por outros autores^{16 25}.

Neste trabalho, a criptococose foi diagnosticada pela microscopia direta em 98,3% das amostras e a cultura mostrou positividade em 100%, o que mostra concordância com os dados publicados na literatura²²⁻²⁴. A reação de aglutinação do látex é considerada uma técnica muito sensível e específica na detecção dessa micose no LCR⁴, podendo ser utilizada no controle de tratamento e na detecção de recidivas após o aparente sucesso terapêutico¹⁷. Em nosso estudo, essa técnica, foi importante para o diagnóstico da micose em 38 (97,4%) de 39 amostras.

A anfotericina B, isolada ou associada a 5-fluorocitosina, e o fluconazol são consideradas drogas de escolha no tratamento dessa micose²¹. Nesta série, a maioria (54,2%) dos pacientes foi tratada com anfotericina B exclusivamente. Apesar do tratamento adequado, a maioria (>70%) deles evoluiu para óbito, fato ocorrido principalmente nos pacientes com AIDS. É possível que a utilização de outras medicações antifúngicas mais novas (voriconazol, posaconazol) possa modificar este quadro clínico evolutivo, particularmente nos pacientes imunodeprimidos, uma vez que estudos *in vitro* têm demonstrado excelente atividade dessas drogas sobre esse fungo²⁶.

Em conclusão, a criptococose surge como uma das micoses sistêmicas mais importantes em nosso meio, superando, em incidência, a paracoccidiodomicose, que durante muitos anos permaneceu como a micose profunda mais freqüente na região do Triângulo Mineiro. Pela primeira vez, detectou-se, nessa região, a variedade *gattii* do *C. neoformans*, com pequeno número de casos, acometendo, inclusive, indivíduos imunodeprimidos. É necessário, portanto, chamar a atenção da comunidade médica para a freqüência e gravidade dessa infecção micótica em nosso ambiente e com isso, possibilitar um diagnóstico precoce e um melhor prognóstico para esses doentes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Branchini MLM, Papajordanou PMO. Destaque para as infecções fúngicas em pacientes com AIDS e no hospedeiro imunocomprometido no Brasil. *Jornal Brasileiro de AIDS* 1:31-34, 2000.
- Campos EP, Carvalho VO, Marinho SF, Kushnaro TM, Galvão PA, Padovani CR. Estudo retrospectivo e terapêutico da neurocriptococose em 112 pacientes aidéticos ou não. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 25:241-246, 1992.
- Darzé C, Lucena R, Gomes I, Melo A. Características clínicas laboratoriais de 104 casos de meningoencefalite criptocócica. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 33:21-26, 2000.
- Dismukes WE. Cryptococcosis. In: Wyngaarden JB, Smith Jr LH, Claudete Bennett J (eds) *Textbook of Medicine*, 19th, edition. WB Saunders, New York, p. 1894-1897, 1999.
- Dromer F, Dupont B, Letenneur L, Ronin O. French Cryptococcosis Study Group. Individual and environmental factors associated with infection due to *Cryptococcus neoformans* serotype D. *Clinical Infectious Disease* 23:91-96, 1996.
- Fernandes OFL, Costa TR, Costa MR, Soares AJ, Pereira AJSC, Silva MRR. *Cryptococcus neoformans* isolados de pacientes com AIDS. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 33:75-78, 2000.
- Ferreira MS, Silva FCP, Vasconcelos FL, Borges AS, Vasconcelos RR, Silvestre MTA, Moreira TA, Lemos TJ. Criptococose: estudo de 107 casos observados na região do Triângulo, Minas Gerais. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 36 (supl I) 220, 2003.
- Fiorillo AM, Lima RHP, Martinez R, Levy CE, Takayanagui OM, Barbieri Neto J. Meningite criptocócica: aspectos clínicos, evolutivos e histopatológicos segundo a condição predisponente. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 23:19-25, 1990.
- Filiú WFO, Wanke B, Aguenta SM, Vilela VO, Macedo RCL, Lazéra M. Cativoiro de aves como fonte de *Cryptococcus neoformans* na cidade de Campo Grande, no Mato Grosso do Sul, Brasil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 35:591-595, 2002.
- Franzot SP, Salkin LF, Casadeval A. *Cryptococcus neoformans* var. *grubii* separate status for *C. neoformans* serotype A isolates. *Journal Clinical Microbiology* 37:838-840, 1999.
- Garlipp CR, Rossi CL, Bottini PV. Cerebrospinal fluid profiles in Acquired Immunodeficiency Syndrome with and without neurocryptococcosis. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* 39:323-326, 1997.
- Kwon-Chong KJ, Bennett JE. Epidemiologic differences between the two varieties of *Cryptococcus neoformans*. *American Journal of Epidemiology* 30: 120-123, 1984.
- Kwon-Chong KJ, Polachek I, Bennet JE. Improved diagnosis medium for separation of *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* (serotypes A and D) and *C. neoformans* var. *gattii* (serotypes B and C). *Journal Clinical Microbiology* 115:535-537, 1982.
- Lacaz CS, Rodrigues MC. Sorotipagem do *Cryptococcus neoformans*. *Revista Brasileira de Medicina* 40:297-300, 1983.
- Menezes EA, Monteiro MNR, Angelo MRF, Santos DC, Freire CCF, Cunha AC. Meningite causada pelo *Cryptococcus neoformans* em pacientes com AIDS. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 35:537-539, 2002.
- Núñez M, Peacock Jr JE, Chin Jr R. Pulmonary cryptococcosis in the immunocompetent host: therapy with oral fluconazole: a report of four cases and a review of the literature. *Chest* 118:527-534, 2000.
- Oliveira-Neto LC, Machado CC, Wagner MB, Severo LC. Meio século de criptococose no Brasil: revisão de 308 casos (1941-1992). *Âmbito Hospitalar* 7:5-16, 1993.
- Pires Neto RJ, Guimarães MC, Moya MJ, Oliveira FR, Louzada Jr P, Martinez R. Hipo-gamaglobulinemia como fator de risco para infecção por *C. neoformans*: a propósito de dois casos. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 33:603-608, 2000.
- Pappalardo MCSM. Criptococose em Aids: estudo clínico e microbiológico em 35 pacientes acompanhados no Instituto Emílio Ribas, São Paulo, entre 1995 a 1997. *Dissertação de Mestrado - São Paulo, SP, 2002.*
- Pappalardo MCSM, Melhem MSC. Cryptococcosis: A review of the Brazilian experience for the disease. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* 45:299-305, 2003.
- Rosenbaum R, Gonçalves AJR. Clinical epidemiological study of 171 cases of cryptococcosis. *Clinical Infectious Disease* 18:369-380, 1994.
- Saag MS, Graybill RJ, Larsen RA, Pappas PG, Perfect JR, Powderly WG, Sobel JD, Dismukes WE. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. *Infectious Diseases Society of America. Clinical Infectious Diseases* 30:710-718, 2000.
- Silvestre MTA, Silva FCP, Vasconcelos FL, Ferreira MS. Criptococose cutânea pelo *C. neoformans* da var. *gattii*. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 36:220, 2003.
- Speed B, Dunt D. Clinical and host differences between infections with the two varieties of *Cryptococcus neoformans*. *Clinical Infectious Diseases* 21:28-34, 1995.
- Sweeney DA, Caserta MT, Korones DN, Casadevall A, Goldman DL. A ten-year-old boy with a pulmonary nodule secondary to *Cryptococcus neoformans*. *Pediatric Infectious Disease Journal* 22:1089-1093, 2003.
- Yildiran ST, Fothergill AW, Sutton DA, Rinaldi MG. *In vitro* susceptibilities of cerebrospinal fluid isolates of *Cryptococcus neoformans* collected during a ten-year period against fluconazole, voriconazole and posaconazole (SCH56592). *Mycoses* 45:378-383, 2002.