

## ABORDAGEM LITERÁRIA SOBRE A CRIPTOCOCOSE

Layanne Cabral da Cunha Araujo<sup>1</sup>

Paola Sysnanda Alves de Miranda<sup>2</sup>

Mabel Soares de Almeida<sup>2</sup>

Maria do Livramento Ferreira Lima<sup>3</sup>

### RESUMO

A criptococose é uma doença oportunista causada pela levedura *Criptococcus neoformans*, que pode ser encontrada no ambiente através dos excrementos de aves. Tem como principal fator de risco a baixa imunidade celular, acometendo principalmente os pacientes imunodeprimidos. A infecção atinge inicialmente o pulmão e pode sofrer disseminação sistêmica atingindo o sistema nervoso central. O indivíduo infectado pode apresentar meningite, pielonefrite, lesões cutâneas, alterações mentais e da personalidade. O diagnóstico é baseado em achados microscópicos, através dos exames direto, histológicos e cultura, o tratamento é à base de antifúngicos.

**Palavras-chave:** *Criptococcus*. Infecção pulmonar. Criptococose. Imunodeprimidos.

---

<sup>1</sup> Aluna do curso de Biomedicina das Faculdades Integradas de Patos. Autora correspondente. Endereço: Rua Antônio Félix, nº 464, Bairro Vitória, Patos/PB. CEP: 58706-110. Tel: (83) 88529177. E-mail: lay\_biomed@yahoo.com.br

<sup>2</sup> Aluna do curso de Biomedicina das Faculdades Integradas de Patos.

<sup>3</sup> Professora das Faculdades Integradas de Patos. Doutora em Biologia de Fungos pela Universidade Federal de Pernambuco.

## INTRODUÇÃO

A criptococose é uma doença oportunista causada pelo fungo *Cryptococcus neoformans* que pode ser encontrado no ambiente em excretas de aves, principalmente de pombos. São disseminados pelo ar causando contaminação por via respiratória. Inicialmente instala-se no pulmão, podendo invadir o sistema nervoso central<sup>1</sup>.

O principal fator de risco para a infecção é o comprometimento da imunidade celular, por isso, é comum a infecção em imunodeprimidos<sup>2,3</sup>. É a micose mais frequente em pacientes com a síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) e representa importante causa de morte<sup>4</sup>. Pode ocorrer também em pacientes leucêmicos, transplantados, portadores de tumores sólidos, pacientes em uso prolongado de antibióticos e imunossupressores<sup>5,6</sup> com sarcoidose, diabetes mellitus, hepatite crônica e cirrose<sup>7,8</sup>.

### Biologia do Microrganismo

*C. neoformans* foi descrito em 1894 por Otto Busse e Abraham Buschke, isolado de uma lesão na tíbia<sup>9</sup>, seu estudo teve início na Itália após Sanfelice registrar o primeiro isolado a partir de suco de pêssigo, denominando-o de *Sacharomyces neoformans*<sup>10</sup>. No mesmo ano foi isolada a levedura em um paciente, sendo denominada de *Sacharomyces hominis*. Após constatação de ausência de ascósporos, característico do gênero *Sacharomyces*, as leveduras foram classificadas no gênero *Cryptococcus*<sup>11</sup>.

O *C. neoformans*, pertence à classe *Basidiomycetes*<sup>12</sup>, é uma levedura arredondada encapsulada, a forma varia de esférica a oval, geralmente com único brotamento, o tamanho varia de 4 a 10µm de diâmetro. O tamanho da cápsula é determinado por características genéticas, condições de cultivo e ambientais. Cepas com pouca cápsula apresentam de 2 a 5µm, as muito encapsuladas apresentam 80µm de diâmetro. A cápsula é rica (glicoronoxilomanana) importante fator de virulência<sup>9</sup>.

São conhecidas três variedades da espécie: *grubii* (sorotipo A), *neoformans* (sorotipos D e AD) e *gatti* (sorotipos B e C). As infecções mais comuns são causadas pelos sorotipos A e D<sup>2</sup>. A var. *neoformans* é encontrada em excretas de pombos, e tem distribuição mundial. Já a var *Gatti* é distribuída em regiões de clima tropical e subtropical, sendo encontrada nos eucaliptos <sup>13,14</sup>.

*C. neoformans* é um patógeno intracelular facultativo, apresenta alguns fatores de virulência: cápsula polissacarídica, melanina e algumas enzimas. Esses fatores são importantes para sobrevivência do patógeno no ambiente e o protege da resposta imune do hospedeiro. Pode sobreviver dentro de macrófagos, contribuindo para infecções crônicas e latentes <sup>15,16</sup>.

A cápsula impede a fagocitose e bloqueia a quimiotaxia de neutrófilos e monócitos, células com cápsulas densas resistem à fagocitose. Outro fator de patogenicidade é a produção de fenol oxidase, quando cresce em meio aquoso contendo extrato de batata, cenoura, determinadas sementes e em meios que contém tirosina e ácido clorogênico. Atuando sobre os mesmos por oxidação produz pigmento tipo melanina, dando às colônias coloração escura não observada em outras leveduras. A melanina é produzida a partir do composto difenólico presente no meio, através da ação da lacase (fenoloxidase)<sup>17,18,19</sup>. Quando a levedura está melanizada, é menos susceptível aos efeitos da luz ultravioleta em estudos *in vitro*. A melanina tem efeito protetor para o fungo, contribuindo para sua sobrevivência no ambiente<sup>20</sup>. No hospedeiro, funciona como antioxidante que protege o fungo da morte intracelular pelos fagócitos<sup>21</sup>.

O trabalho teve por objetivo abordar de forma multidisciplinar, a biologia, manifestações clínicas, métodos de diagnóstico e tratamento das infecções causadas pela levedura encapsulada *C. neoformans*.

### **Manifestações clínicas**

Entre as principais manifestações clínicas da doença destacam-se as respiratórias, acometimento do Sistema Nervoso Central (SNC) e infecções cutâneas, ósseas e articulares.

O pulmão é o principal alvo à infecção, causando a pneumonia criptocócica que evolui de forma prolongada e o paciente geralmente é insensível a dor. A infecção é mais grave em pacientes imunodeprimidos, geralmente é acompanhada por outros fungos, por *Pneumocystis carinii* e citomegalovírus. Já o paciente imunocompetente pode não apresentar sintoma<sup>22,23</sup>.

O SNC é o mais acometido, atingindo particularmente as meninges e o parênquima cerebral. As principais manifestações clínicas são cefaléia, meningite, envolvimento dos nervos cranianos e invasão do córtex, levando a hidrocefalia. A febre é baixa e o paciente apresenta também rigidez na nuca, o que é típico de irritações das meninges<sup>23,24</sup>.

O Curso da neurocriptococose pode ser agudo ou insidioso, seu aparecimento está ligado a SIDA, terapêutica de patologias hematológicas malignas entre outras doenças. Já o curso crônico observa sintomatologia discreta<sup>25</sup>. A sintomatologia pode ser inespecífica, constando de cefaléia, náuseas, vômitos, fadiga, irritabilidade, sonolência, confusão mental, alterações comportamentais, sinais focais, comprometimento motor<sup>26</sup>.

De modo geral a sintomatologia varia desde manifestações de infecção aguda com tosse, febre, insuficiência respiratória principalmente em indivíduos com SIDA ou de infecção crônica com presença de nódulos, cavidades, derrame pleural e linfadenopatia<sup>27</sup>.

As infecções cutâneas provocam lesões na pele, geralmente o fungo chega até a pele por disseminação hematogênica apresentando manifestações clínicas polimorfas. O paciente pode apresentar pápulas, vesículas herpetiformes, celulites/abscesso ou úlceras. Existem ainda relatos de casos de criptococose simulando quelóide Essas lesões geram ulcerações, onde fica o fungo<sup>28</sup>.

O *Criptococcus* pode promover também infecções ósseas e articulares. Quando entram na circulação ao sair do trato respiratório, migram para a medula espinhal, onde podem gerar lesões osteolíticas e abscessos no tecido, produzindo exsudato com grande quantidade do fungo, as articulações são menos envolvidas<sup>23</sup>. A infecção pode acometer o sistema genitourinário, ocasionando pielonefrite, sendo que é raro. E também pode envolver a próstata, nesse caso, o paciente imunodeprimido é fonte de recidiva<sup>1</sup>.

As lesões de molusco contagioso, histoplasmose e infecção fúngica por *Penicillium marneffe* são mais frequentes em infecções cutâneas disseminadas. Já as manifestações de ulcerações e celulite são mais comuns na criptococose cutânea primária<sup>18</sup>.

### **Diagnóstico laboratorial**

O diagnóstico laboratorial é baseado nos achados microscópicos, os exames realizados são exame direto, histológico, isolamento através da cultura, e ainda a soromicologia. As características morfológicas do *Cryptococcus* são elementos esféricos ou ovais, com ou sem brotamento, diâmetro de 4 a 20µm, envolvidos por uma cápsula gelatinosa. Muitas vezes, essas características não são encontradas o que dificulta o diagnóstico. Portanto, é preciso realizar técnicas laboratoriais mais específicas<sup>29</sup>.

As amostras utilizadas para o exame sorológico são urina, líquido, soro; o método para realizar o exame é aglutinação em partículas de látex e ELISA. O exame histológico é baseado na amostra de tecidos, que podem ser coradas através do PAS (Ácido Periódico de Shift), azul alciano, metenamina argêntica, Masson-Fontana e por mucicarmim de Mayer<sup>30</sup>. Amostras de líquido, exsudato, líquido sinovial e fragmentos de tecidos podem ser semeados em meio de cultura sem adição do ciclo-heximida. Muitos isolados de *C. neoformans* são sensíveis a este antifúngico<sup>31,1</sup>.

Podem ser utilizadas também técnicas moleculares, porém as aplicações são restritas ao diagnóstico clínico. Essas técnicas são utilizadas em estudos epidemiológicos, na identificação da variedade, do sorotipo e das variações do microrganismo<sup>32</sup>. Ao utilizar a técnica de PCR (Reação em Cadeia da Polimerase) no diagnóstico clínico, verifica-se que a técnica é mais sensível e específica que a cultura e o exame direto, o que a torna uma ferramenta promissora para o diagnóstico<sup>33</sup>.

Os pacientes com infecção pelo HIV e com criptococose pulmonar quase sempre apresentam antígenos criptocócicos séricos positivos<sup>7</sup>. Assim sendo, a análise de antígenos torna-se um exame de screening inicial em pacientes imunocomprometidos com aspectos atípicos da doença. Essa positividade no nível

sérico está associada à disseminação sistêmica com maior risco de evoluir com o acometimento do SNC<sup>34</sup>.

O estudo com o líquido e o teste de punção lombar também auxilia no diagnóstico excluindo o comprometimento do SNC<sup>35,36</sup>. A técnica de detecção do antígeno criptocócico é a aglutinação do látex<sup>37</sup>. A prova do látex tem valor auxiliar, permitindo avaliar a gravidade da infecção, variando sua sensibilidade e especificidade, que geralmente são altas, não descartando hipóteses de falso positivo e falso negativo<sup>38,39</sup>.

O diagnóstico da criptococose cutânea pode ser realizado por meio de cultura utilizando aspirados de lesões cutâneo-mucosas, secreções traqueais, secreções prostáticas, urina, fezes, Líquido cefalorraquidiano (LCR). Inoculando esse material em Ágar glucose sabourand acrescido de cloranfenicol, ou ágar BHI acrescido de sangue, incubando a 30°C (30-37°C) entre dois a cinco dias<sup>40</sup>. A cultura e o exame histopatológico são considerados métodos de grande sensibilidade e especificidade<sup>41</sup>.

O exame direto consiste na pesquisa do patógeno no material suspeito, como secreções de lesões cutâneo-mucosas, escarro, glânglios, pus e outros<sup>42</sup>. No diagnóstico da neurocriptococose os exames de imagem (Tomografia Computadorizada, Ressonância Nuclear Magnética) não especificam a etiologia da lesão, fazendo com que o diagnóstico só seja possível pelo achado do líquido, através da coloração com tinta-indiana ou pela biópsia de peça cirúrgica com coloração por metenamina de prata ou PAS<sup>25</sup>. A biópsia, cultura de tecido ou sorologia são os métodos mais confiáveis para diagnóstico<sup>43</sup>.

Um grupo de pesquisadores da Faculdade de Medicina do ABC paulista, verificou através da prova de reação em cadeia da polimerase (PCR), na meningite criptocócica seu grande valor de diagnóstico, com sensibilidade de 92,9%, superior à cultura 85,7% e a prova de tinta 76,8%<sup>17</sup>. Podem ser realizados também alguns exames complementares como: hemograma: para avaliar leucócitos e linfopenia, como fator predisponente; exame de LCR: podendo haver aumento da pressão inicial, picilocotose discreta com linfócitos, proteinorraquia moderada e hipoglicorraquia; e provas Radiológicas: pulmões e aparelho ostéoarticular principalmente para excluir acometimento sistêmico<sup>44</sup>.

## Tratamento

O tratamento da criptococose é feito a base da anfotericina B (fungistático extraído do *Streptomyces nodosus*), a qual trata todas as formas da doença, desde pneumonia a meningite<sup>10</sup>. A droga age na membrana celular do fungo formando poros e canais, aumentando a permeabilidade da membrana, levando a um desequilíbrio osmótico, e posteriormente morte celular. Pode ser usado também o fluconazol e itraconazol<sup>45</sup>.

A terapia com anfotericina B tem sido combinada com flucitosina, devido a sua toxicidade, principalmente para os rins. Essa combinação reduz sua dosagem e duração do tratamento<sup>46,47</sup>, e é bastante vantajosa, devido as diferenças nas farmacocinéticas e mecanismos de ação que resultam em sinergismos. Porém, a flucitosina pode causar efeitos adversos como leucopenia e distúrbios gastrointestinais em paciente com SIDA<sup>12</sup>.

A anfotericina B tem sido administrada intraventricularmente, devido a sua baixa penetração no SNC. Quando acontecem complicações é preciso adicionar outras drogas como fluconazol ou flucitosina, esta apresenta excelente penetração no SNC<sup>10</sup>. O tratamento para pacientes com SIDA e meningite criptocócica é realizado em duas fases: na fase de indução o paciente é tratado com anfotericina B associada à flucitosina, e na fase de manutenção o paciente recebe fluconazol<sup>46,48</sup>.

O voriconazol, nova droga derivada do fluconazol, tem demonstrado eficácia *in vitro* contra o *C. neoformans* e alcançam bons níveis no SNC<sup>49,50</sup>. Apesar de o tratamento ser bem sucedido com a anfotericina, flucitosina e fluconazol, existe alguma resistência direta. A flucitocina tem mostrado resistência primária para a maioria dos isolados de *C. neoformans*. E o fluconazol, voriconazol, tem aumentado a resistência secundária, devido ao maior uso destas drogas<sup>51</sup>. Fluconazol é o mais utilizado na terapia de manutenção de pacientes com SIDA, podendo ocorrer recidivas da meningite durante o tratamento<sup>52</sup>. A excisão cirúrgica pode ser uma alternativa de tratamento, quando a lesão é localizada e bem delimitada na pele, osso ou SNC e lesão única maior de 3 cm<sup>44</sup>.

## CONCLUSÃO

A criptococose ocorre em todo o mundo. Estudos epidemiológicos são de extrema importância, pois a presença ubíqua do patógeno no ambiente indica que a infecção no homem é adquirida de fontes ambientais. No Brasil, acompanha a distribuição da SIDA. Nas regiões sul e sudeste estão concentrados o maior número de casos sendo endêmica no norte e nordeste do país. É essencial que a população esteja devidamente informada sobre medidas profiláticas, como o controle de portadores, evitando a disseminação do fungo. E em casos suspeitos da doença procurar atendimento médico, para que possa ser identificada e tratada, de forma rápida e eficaz

## LITERARY APPROACH ON CRYPTOCOCCOSIS

### ABSTRACT

Cryptococcosis is an opportunistic infection caused by *Cryptococcus neoformans*, which can be found in the environment through the excrements of birds. Its main risk factor is the low cellular immunity, affecting especially immunosuppressed patients. The infection initially affects the lungs and can suffer systemic spread, reaching the central nervous system. The infected person may have meningitis, pyelonephritis, skin lesions, mental and personality changing. The diagnosis is based on microscopic findings, through the direct examination, histology and culture, antifungal is used as a treatment.

**Keywords:** *Cryptococcus*, Lung infection, Cryptococcosis. Immunosuppressed.

### REFERÊNCIAS

1. Pedroso RS, Candido RC. Diagnóstico laboratorial da criptococose. Newslab, 77ª Ed; 2006.
2. Moreira TA, Ferreira MS, Ribas RM, Borges AS. Criptococose: estudo clínico epidemiológico, laboratorial e das variedades do fungo em 96 pacientes. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. 2006;39(3): 255-258.
3. Fernandes OFL, Costa TR, Costa MR, Soares AJ, Pereira AJSC, Silva RR. *Cryptococcus neoformans* isolados de pacientes com AIDS. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. 2000; 33(1):75-78.
4. Pinto Junior VL, Galhardo MCG, Lazéra M, Wanke B, Reis RS, Perez M. Criptococose associada a AIDS. A importância do cultivo da urina no seu



diagnóstico. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. 2006; 39:230-232.

5. Filiú WFO, Wanke B, Aguenta SM, Vilela VO, Macedo RCL, Lazéra M. Cativeiro de aves como fonte de *Cryptococcus neoformans* na cidade de Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brasil. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. 2002;35(6):591-595.

6. Ellis L, Marriotti D, Hajjeh RA, Warnock D, Meyer W, Barton R. Epidemiology: surveillance of fungal infections. Med Mycol. 2000;1:173-182.

7. Pappas PG, Perfect JR, Cloud GA. Cryptococcosis in human immunodeficiency virus-negative patients in the era of effective azole therapy. Clin Infect Dis. 2001;33:690-698.

8. Vilchez RA, Linden P, Lacomis J, Costello P, Fung J, Kusne S. Acute respiratory failure associated with pulmonary cryptococcosis in non-aids patients. Chest. 2001;119(6):1865-1869.

9. Casadevall A, Perfect JR. *Cryptococcus neoformans*. Washington: ASM Press;1998.

10. Passoni, LFC. Wood. Animals and human beings as reservoirs for human *Cryptococcus neoformans* infection. Revista Iberoamericana de Micología. 1999; 16:77-81.

11. Bovers M, Hagen F, Boekhout T. Diversity of the *Cryptococcus neoformans* – *Cryptococcus gattii* species complex. Revista Iberoamericana de Micología. 2008;25: S4-S12.

12. Amaro COM. Caracterização de isolados clínicos de *Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gattii* quanto a susceptibilidade a fluconazol: [Dissertação de Mestrado em Biologia Celular e Molecular]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2006.

13. Lengeler KB, Cox GM, Heitman J. Serotype AD strains of *Cryptococcus neoformans* are diploid or aneuploid and are heterozygous at the mating type locus. Infect. Immun., Washington. 2001; 69: 115-122.

14. Oliveira MT, Barreto DE et al. *Cryptococcus neoformans* shows a remarkable genotypic diversity in Brazil. J. Clin. Microbiol. 2004; 42(3): 1356-1359.

15. Casadevall A, Steenbergen JN, Nosanchuk JD. 'Ready made' virulence and 'dual use' virulence factors in pathogenic environmental fungi – the *Cryptococcus neoformans* paradigm. Current Opinion in Microbiology. 2003; 6: 332-337.

16. Perfect JR, Wong B, Chang YC, Kwon-Chung KJ, Willansons PR. *Cryptococcus neoformans*: virulence and host defences. Medical Mycology. 1998; 36(1): 79-86.

17. Lacaz CS, Heins-Vaccari EM, Hernandez-Arriagada GL, Martins EC, Prearo CAL, Corim SM et al. Primary Cutaneous Cryptococcosis due to *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* Serotype B, in an Immunocompetent Patient. Rev Inst Med Trop S Paulo. 2002;44(4):225-228.
18. Zanini M, Martins EL, Lacaz CS. Úlcera como primeiras manifestações de criptococose sistêmica em paciente aids. Méd Cutan Iber Lat Am. 2001;29:92-96.
19. Feldmesser M, Tucker S, Casadevall A. Intracellular parasitism of macrophages by *Cryptococcus neoformans*. Trends in Microbiology. 2001; 9(6): 273-278.
20. Casadevall LA, Rosas AL, Nosanchuk JD. Melanin and virulence in *Cryptococcus neoformans*. Current Opinion in Microbiology. 2000; 3: 354-358.
21. Blackstock R, Buchanan KL, Cherniac R, Mitchell TG, Wong B, Bartiss A et al. Pathogenesis of *Cryptococcus neoformans* is associated with quantitative differences in multiple virulence factors. Mycopathologia. 1999; 147: 1-11.
22. Pinto LIS. A criptococose meníngea em doentes com infecção VIH : [Dissertação de Mestrado em Infectologia]. Porto: Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; 2010.
23. Henry JB. Diagnósticos clínicos e tratamentos por métodos laboratoriais. 20ª ed. São Paulo: Manole; 2008.
24. Lacaz CS, Porto E, Martins JEC, Heins-Vaccari EM, Melo NT. Tratado de micologia médica lacaz. 9ª ed. São Paulo: Savier, 2002.
25. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principales and practice of infectious disease, 5ª ed, Churchill Livingstone. 2000; p.2663-2770.
26. Deibert E, Holland NR. A case of SNC cryptococcosis with Slowly alternating skew deviation. Clin Neurol Neurosurg. 1996; 98(2): 192-193.
27. Kumar P, Saran RK, Gondal R, Malhotra V. Smear Morphology of Cryptococcosis Presenting a Subcutaneous Swelling in Healthy adults: a report of Three cases. Cytopathology. 2005;16:143-146.
28. Franzot SP, Salkin IF, Casadevall A. *Cryptococcus neoformans* var *grubii*: separate varietal status for *Cryptococcus neoformans* serotype A isolates. J Clin Microbiol. 1999;37:838-840.
29. Gazzoli AF, Pegas KL, Severo LC. Técnicas histopatológicas no diagnóstico de criptococose por *Cryptococcus* deficiente de cápsula: relato de caso. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. 2008; 41(1):76-78.
30. Bombassaro MS. Uso de citologia aspirativa com agulha fina para diagnóstico de criptococose: [Monografia da Especialização "Lato Sensu" em clínica médica e cirúrgica de pequenos animais]. Campo Grande: Universidade Castelo Branco; 2008.

31. Queiroz JPAF, Sousa FDN, Lage RA, Izael MA, Santos AG. Criptococose - uma revisão bibliográfica. *Acta Veterinária Brasília*.2008; 2(2): 32-38.
32. Yeo SF, Wong B. Current status of nonculture methods for diagnosis of invasive fungal infections. *Clin. Microbiol. Rev.*2002; 15: 465-484.
33. Paschoal AC et al. Neurocryptococcosis: diagnosis by PCR Method. *Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo*.2004; 46: 203-207.
34. Wheat LJ, Goldman M, Sarosi G. State-of-the-art review of pulmonary fungal infections. *Semin Respir Infect*, 2002.
35. Lara AA, Aguiar A, Santos LN, Fabro AT, Defaveri J, Yoo Bok HH. Criptococose pulmonar em paciente com carcinoma de mama. *Boletim Pneumologia paulista*.2006; 33.
36. Perfect JR, Casadevall A. Cryptococcosis. *Infect Dis Clin North Am*. 2002;16(4):837-874.
37. Hill FI, Woodgyer AJ, Lintott MA. *Cryptococcosis in a North Island*, 1995.
38. Calvo B, Fischman O, Castelo-Filho A et al. Detección de antígeno del polisacarido capsular de *Cryptococcus neoformans* en pacientes con SIDA y neurocriptococosis em São Paulo, Brasil. *Rev Inst Med. Trop.*1991; 33: 485-490.
39. Livramento JA, Machado LR, Nobrega JPS et al. CSF in 85 patients with AIDS and CNS cryptococcosis. *Arq. Neuro-psiquiat.*1992; 50: 491-496.
40. White MJ, Armstrong D. *Cryptococcosis*. *infect dis clin north am* 1994; 8:383-398.
41. Vandermissen G, Meuleman L, Tits G, Verhaeghe A, Peetermans WE. Cutaneous cryptococosis in corticosteroid-treated patients without aids. *Acta Clinica Belgica*.1996; 51(2):111-117.
42. Martins JEC, De Melo NT, Heins Vaccari EM. *Atlas de Micologia Médica São Paulo: Manole*, 2005.
43. Leenders AC, Reiss P, Portegies P et al .Liposomal amphotericin B (Ambisone). Compared with amphotericin B both followed by oral fluconazole in the treatment of AIDS-associated cryptococcal meningitis –AIDS. *Clin Infect Dis*.1997; 11: 1463-1471.
44. Bivanco FC, Machado CDS; Martins EL. Criptococose cutânea. *Arq Med ABC*. 2006;31(2) 102-109.
45. Cichon MA. Suscetibilidade a drogas antifúngicas de isolados ambientais de *Cryptococcus neoformans*, procedentes da cidade de Curitiba e região metropolitana: [Dissertação de Mestrado em Microbiologia, Parasitologia e Patologia]. Paraná-Curitiba: Universidade Federal do Paraná; 2006.

46. Bicanic T, Harrison TS. Cryptococcal meningitis. *British Medical Bulletin*. 2004; 72:99-118.
47. Lacaz CS, Porto E, Martins JEC, Heins-Vaccari EM, Melo NT. Guia para identificação: fungos, actinomicetos, algas de interesse médico. São Paulo: Sarvier, 1998.
48. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e AIDS. Recomendações para a terapia antiretroviral em adultos e adolescentes infectados pelo HIV. Brasília, 2004.
49. Van Duin D, Cleare W, Zaragoza O, Casadevall A, Nosanchuk JD. Effects of voriconazole on *Cryptococcus neoformans*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2004; 48(6): 2014-2020.
50. Johnson LB, Kauffman CA. Voriconazole: a new triazole antifungal agent. *Review of Anti-Infective Agents*. 2003; 36: 630-637.
51. Perfect JR, Cox GM. Drug resistance in *Cryptococcus neoformans*. *Drug resistance Updates*. 1999; 2:259-269.
52. Mondom P, Petter R, Amalfitano G, Luzzati R, Concia E, Polacheck I et al. Heteroresistance to fluconazole and voriconazole in *Cryptococcus neoformans*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1999; 43(8):1856-1861.