



Aspectos clínicos e anatomopatológicos da criptococose nasal com disseminação sistêmica em cão: relato de caso

[Clinical and anatomopathological aspects of nasal cryptococcosis with systemic dissemination in dogs: case report]

"Relato de Caso/Case Report"

MF Pereira¹, BM Santos², VCL Silva^{2(*)}, HNS Pereira², LBG Silva¹, BHA Paiva³,
RB Barros⁴, MBMC Dias², AKR Neves², AAF Oliveira¹

¹ Departamento de Medicina Veterinária/UFRPE, Recife-PE. Brasil.

² Programa de Pós-Graduação em Ciência Veterinária/UFRPE, Recife-PE. Brasil.

³ Médico Veterinário autônomo, Recife-PE. Brasil.

⁴ Graduação em Medicina Veterinária/UFRPE, Recife-PE. Brasil.

Resumo

Objetivou-se relatar uma forma incomum de criptococose com envolvimento sistêmico em uma cadela, SRD, 4 anos de idade, pesando 17,5 Kg, procedente da cidade do Recife-PE. Este animal foi atendido no Hospital Veterinário da UFRPE com histórico de secreção nasal viscosa, evoluindo para o aparecimento de uma massa nodular firme no interior da narina esquerda e dispnéia inspiratória. Após tratamento com quimioterápico por outro veterinário, apresentou nódulos de diferentes diâmetros em várias áreas do corpo. Foram realizados hemograma, exame radiográfico do tórax, citologia aspirativa por agulha fina, cultura fúngica da secreção das lesões, histopatológico e exame necroscópico. O diagnóstico foi obtido mediante a visualização do *Cryptococcus* na CAAF e na positividade da cultura. A evolução desfavorável do caso apresentado, evidencia a importância dos exames laboratoriais para diagnóstico diferencial, tendo em vista a semelhança macroscópica da lesão fúngica com as neoplasias.

Palavras-chave: micose sistêmica, animal de companhia, pele e trato respiratório.

Abstract

The objective was to report an form unusual of cryptococcosis canine with involvement systemic in a female dog, mongrel, 4 years old, weighing 17.5 kg, founded the city of Recife-PE. This animal was treated at the Veterinary Hospital of UFRPE with a history of viscous discharge nasal, progressing to the appearance of a firm nodular mass within the nostril left, inspiratory dyspnea. After treatment with chemotherapeutic by another veterinarian, showed nodules with different diameters in different areas of the body. Held hemogram, chest examination radiographic, aspiration cytology for fine needle, fungal culture secretion of lesions, histopathological and necropsy examination. The diagnosis was obtained by visualization of the *Cryptococcus* in CAAF and culture positive. An unfavorable outcome of the case presented highlights the importance of tests laboratory for differential diagnosis in view of the similarity macroscopic of the lesion fungal with neoplasms.

Keywords: systemic mycosis, pet, skin, respiratory tract.

Introdução

A criptococose é uma micose sistêmica, oportunista, com distribuição

mundial, podendo acometer seres humanos e diversas espécies animais (CAMPOS e BARONI, 2010). É

(*) Autor para correspondência/Corresponding author: E-mail: marcia.vet-ufrpe@hotmail.com

Recebido em: 08 de dezembro de 2012.

Aceito em: 21 de abril de 2013.

considerada a micose sistêmica mais comum dos gatos (MARCASSO et al., 2005; MALIK et al., 2006).

Cryptococcus neoformans é uma levedura que pode ser isolada a partir de excrementos de pombos e de outras aves, e a partir de solo incrementado por esses dejetos (CARTER et al., 2005; BART et al., 2008). Também pode ser encontrado em tecidos e secreções de animais e no homem (FERNANDES et al., 1999; GRECCO e MORENO 2003; BARONI et al., 2006; MARTINS et al., 2008).

As espécies de *Cryptococcus* de importância na Medicina Veterinária foram classificadas em *Cryptococcus neoformans* variedade *neoformans* (Sorotipos A, D e AD) e *C. neoformans* variedade *gattii* (sorotipos B e C) (KWON-CHUNG et al., 1982; SORREL, 2001). A nomenclatura foi revisada com o *C. neoformans* variedade *gattii* e foram propostas as espécies, *Cryptococcus gattii* (teleomorph *Filobasidiella bacillispora*), incluindo sorotipos B e C (KWON-CHUNG et al., 2002). *C. neoformans* foi dividido nas variedades *C. neoformans* variedade *grubii* (sorotipo A) e *C. neoformans* variedade *neoformans* (sorotipo D) (SORREL, 2001).

Os sorotipos A e D são evidenciados em fezes de pombos e infecções criptocócicas de felinos brasileiros (CHIESA, 1998). Medeiros Ribeiro et al. (2006) evidenciaram o tipo D em eucaliptos no Sul do Brasil, mostrando mais uma fonte de infecção em potencial para esta doença, especialmente porque o cão analisado pelos autores era residente de área rural e habitava próximo a uma plantação destas árvores.

As leveduras do gênero *Cryptococcus* possuem células redondas a ovais com 3,5 a 8 µm de diâmetro, são aeróbios, formam colônias mucóides e possuem como fator característico, a presença de cápsula espessa. A capacidade de crescimento a 37°C é um dos critérios para a diferenciação de *Cryptococcus neoformans* (QUINN et al., 2005).

A criptococose é cerca de 7 a 10 vezes mais comum em gatos do que em cães e no primeiro está associada principalmente às infecções virais por FIV e FeLV (MALIK et al., 1992; WOLF e TROY, 1997). Nos Estados Unidos a prevalência desta doença em cães é de 0,00013% (WOLF e TROY, 1997). Em cães, a localização mais comum da criptococose é no sistema nervoso central, olhos e linfonodos, mas podem ocorrer casos de lesão cutânea sem envolvimento ocular e neurológico (MALIK et al., 1995; CONCEIÇÃO e SANTOS, 2010).

O envolvimento multifocal cutâneo causado pelo *Cryptococcus* reflete disseminação hematogênica de um sítio primário de infecção (MALIK et al., 2006). A forma nasal, assim como a pulmonar, é pouco frequente em cães (CASSALI et al., 1991; WOLF e TROY, 1997; LARSSON et al., 2003; BEHEREGARAY et al., 2005; SANTOS e GUEDES, 2011). Alguns cães podem apresentar febre e menos comumente claudicação, devido à lise óssea provocada por este patógeno e linfadenopatia periférica (MALIK et al., 2006).

A transmissão ocorre pela inalação do microrganismo em poeira contaminada, havendo infecção inicial no trato respiratório e, em seguida, disseminação por via hematogênica ou por contigüidade para o sistema nervoso central. A imunossupressão causada por drogas (glicocorticóides, quimioterápicos), vírus (da leucemia e da imunodeficiência felina) e doenças debilitantes como neoplasias e insuficiências orgânicas predis põem a infecção ou pode determinar maior gravidade ou pior prognóstico (BUCHANAN e MURPHY, 1998; PAPPALARDO e MELHEM, 2003; LAZERA et al., 2004; KIDD et al., 2007; CONCEIÇÃO e SANTOS, 2010).

Devido à existência de poucos relatos na literatura sobre criptococose canina com o acometimento cutâneo e nasal, objetivou-se relatar um caso clínico

de criptococose em um cão atendido no Hospital Veterinário da Universidade Federal Rural de Pernambuco.

Relato de Caso

Foi atendida em uma clínica veterinária particular uma cadela, SRD, com quatro anos de idade, pesando 17,5 Kg, procedente de área urbana da cidade do Recife. O animal tinha histórico de secreção nasal viscosa que evoluiu para o aparecimento de uma massa nodular firme no interior da narina esquerda, em um período de sete meses. Suspeitando de tumor venéreo transmissível, foi iniciado o tratamento quimioterápico com sulfato de vincristina, totalizando cinco aplicações endovenosas e prednisona por via oral. Ao final do tratamento, surgiram outros nódulos de diferentes diâmetros em várias áreas do corpo (narina contralateral, região cervical ventral, região torácica e região umeral proximal esquerda e região plantar do membro pélvico esquerdo) (Figura 1).

Posteriormente, a cadela foi atendida no Hospital Veterinário da UFRPE e ao exame físico verificou-se estado geral regular, com mucosas congestionadas, blefaroespasmos, uveíte anterior, dispnéia inspiratória, presença de estertores pulmonares, frequência cardíaca e temperatura normais. Foram observados vários nódulos ulcerados ao longo do corpo com exsudação purulenta (Figura 1).

Solicitou-se hemograma que revelou leucocitose com desvio à esquerda e linfopenia. Posteriormente foi realizada radiografia torácica, onde se observou aumento da radiopacidade em campos pulmonares com padrão alveolar e intersticial.

Foi realizada Citologia Aspirativa por Agulha Fina (CAAF) da lesão nasal, e as lâminas foram coradas pelo método Panótico Rápido. Ao exame microscópico, observaram-se numerosas estruturas em forma de leveduras ovais arredondadas, com tamanho muito variável (aproximadamente 10 µm de diâmetro),

apresentando cápsula ao seu redor e infiltrado inflamatório com predomínio de macrófagos, inclusive com células gigantes multinucleadas, e muitos linfócitos. Foi diagnosticado processo inflamatório granulomatoso micótico.

Coletou-se material do nódulo da região cervical ventral para cultura em ágar Sabouraud, seguido da realização de esfregaço em lâmina corando-se com tinta Nankin. Foi confirmada a presença de *Cryptococcus* sp. pelo exame direto e também pelo isolamento da levedura pela cultura destes materiais biológicos (Figura 2c e 2d). Após o diagnóstico foi iniciado o tratamento com Itraconazol 170mg, na dose de 10mg/Kg a cada 24 horas, porém, oito dias depois do início do tratamento o animal morreu.

Na necropsia, além dos nódulos observados superficialmente ao exame clínico, observaram-se pulmões com áreas de consolidação pulmonar, hepatomegalia, hiperemia da mucosa gástrica e bexiga distendida, com ulceração da mucosa e conteúdo grumoso.

Foram coletados fragmentos dos nódulos dos membros torácico e pélvico esquerdos para exame histopatológico. Os fragmentos foram fixados em solução de formol a 10% tamponado, processados rotineiramente e corados pela Hematoxilina e Eosina e PAS/Alcian Blue. As lâminas foram examinadas em microscópio de luz comum. No nódulo da região umeral, a lesão localizava-se na derme profunda, enquanto no coxim plantar do membro pélvico, a lesão envolvia a epiderme, com degeneração e vacuolização da camada basal até destruição da epiderme. O aspecto histopatológico era característico da Criptococose, com aparência esponjosa (“bolhas de sabão”) devido a presença dos organismos leveduriformes de formas redondas a ovais, com tamanho variável, com cápsula não corada. A reação celular era discreta, com predomínio de macrófagos, alguns vacuolizados, e linfócitos e plasmócitos (Figura 2a e 2b).

Havia ainda degeneração do colágeno e neoformação vascular. Na coloração pelo

PAS/ Alcian Blue, a cápsula dos microorganismos foi evidenciada.



Figura 1. Cão, fêmea, 4 anos, SRD. Criptococose sistêmica. a) Nódulo elevado ulcerado na região cervical ventral, aumento irregular da região nasal e aumento nodular na região umeral esquerda. b) Vista lateral do nódulo cervical descrito em a. c) Lesão nodular ulcerada na língua (seta curta) e na cavidade nasal (seta longa). d) Lesão nodular ulcerada, com margens irregulares, na região plantar do coxim no membro pélvico esquerdo.

Discussão

A criptococose canina ainda é considerada uma doença de ocorrência esporádica, ao contrário do que é observado em felinos, onde esta é a causa mais comum de rinite granulomatosa (SANTOS e GUEDES, 2010). Essa frequência pode ser influenciada pelos hábitos inerentes a cada uma dessas espécies, visto que os gatos geralmente tem maior liberdade de deslocamento e escalam árvores, muros e telhados.

Os cães com acesso a ambientes abertos também podem ter maior

exposição com as fezes de aves, especialmente dos pombos do que os criados em ambientes fechados. Embora esta condição não tenha sido comentada durante a anamnese, atualmente, é possível observar nas cidades uma extensa proliferação e convivência de diversos pássaros de vida livre, aumentando a probabilidade de contato destes com os dejetos desses animais domésticos criados em ambientes abertos.

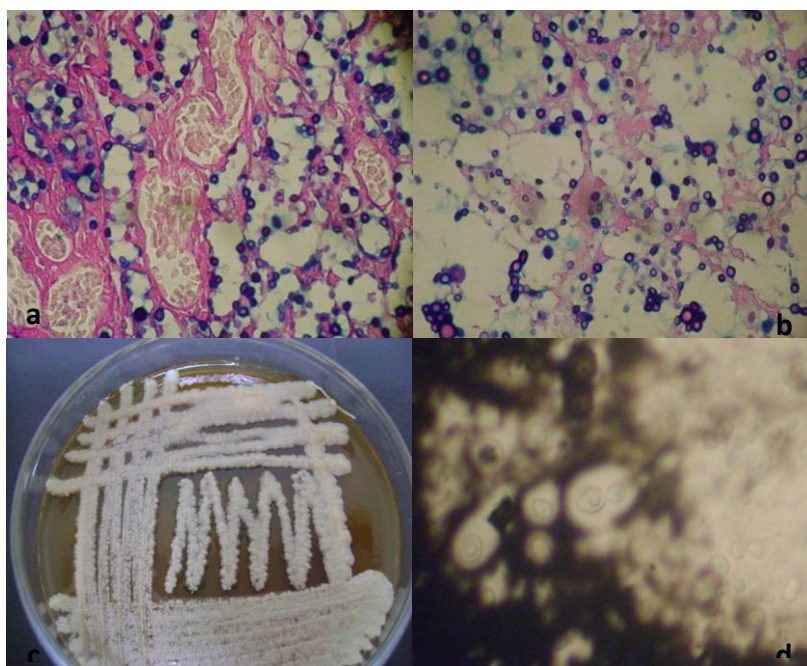


Figura 2: Cão, fêmea, 4 anos, SRD. Criptococose sistêmica. a) Microscopia de nódulo cutâneo em coxim de membro pélvico. Inúmeras leveduras de *Cryptococcus* sp., com a cápsula intensamente corada. PAS/Alcian Blue. Aumento de 400X. b) Microscopia de nódulo cutâneo na região umeral. Aspecto esponjoso (“bolhas de sabão”) com presença das leveduras do *Cryptococcus* sp. PAS/Alcian Blue. Aumento de 400x. c) Cultura do nódulo da região cervical ventral com crescimento puro de *Cryptococcus* sp. d) Exame direto da colônia de *Cryptococcus* sp., corada com tinta Nankin, ver a grande quantidade de leveduras, algumas com brotamento e extensa cápsula ao seu redor.

Diversos fatores podem ser associados à criptococose, como desnutrição, erliquiose, dirofilariose, neoplasias, uso prolongado de corticosteróides e infecções virais como cinomose, imunodeficiência e leucemia felinas (NELSON e COUTO, 2006; QUEIROZ et al., 2008). Em cães, a criptococose é incomum quando comparada a sua ocorrência em felinos e a imunossupressão possivelmente promove maior susceptibilidade nessa espécie (MARCASSO et al., 2005), porém alguns autores acreditam que em apenas 10% dos cães ocorra este tipo de condição

(NELSON e COUTO, 2006). Assim, é provável que o animal já sofresse de alguma condição que ocasionasse comprometimento da resposta imune.

A utilização do sulfato de vincristina pode ter contribuído para o agravamento do quadro clínico, pois não havia sido feito o diagnóstico no momento da sua utilização e após seu uso observaram-se várias nodulações cutâneas de diversos tamanhos no corpo do animal. Apesar da sua utilização terapêutica e ser amplamente empregada na medicina veterinária, particularmente nas neoplasias hemolinfáticas tais como linfossarcoma,

leucemia linfoblástica aguda e sarcoma de células reticulares, bem como no tratamento do Tumor Venéreo Transmissível (TVT) de cães (ROSENTHAL, 1981) ela tem causado efeitos citostáticos indesejáveis não seletivos, especialmente em células sanguíneas circulantes e seus precursores nos órgãos hematopoiéticos centrais (ALLEMAN e HARVEY, 1993).

Em cães, a criptococose manifesta-se principalmente por sinais neurológicos e oftálmicos, sendo menos frequentes os sinais dermatológicos e respiratórios, como observado neste caso. As lesões cutâneas consistem em nódulos e massas tumorais, às vezes ulceradas e com secreção purulenta, localizadas nas narinas, lábios, leito ungueal e regiões inguinal, prepucial e sacro lateral (CONCEIÇÃO e SANTOS, 2010).

Há relato da ocorrência de lesão na região frontal, comprometendo o olho esquerdo, e com secreção purulenta, hiperemia conjuntival, obstrução da cavidade nasal, dispnéia e sinais de desidratação (NETTO et al., 2005) e estes sinais clínicos são similares aos encontrados no presente caso. O envolvimento multifocal cutâneo do *Criptococcus* reflete disseminação hematogênica de um sítio primário de infecção (MALIK et al., 2006) sendo este fato indicativo de que o animal do relato tem apresentação clínica disseminada da criptococose.

O diagnóstico da criptococose baseia-se no exame microscópico, cujos achados caracterizam-se por massas de organismos que proliferam com pouca ou nenhuma restrição (JONES, 1994). A citologia aspirativa foi importante para o diagnóstico diferencial, pois permitiram excluir as neoplasias, como mastocitoma, carcinoma e tumor venéreo transmissível, além de outras infecções fúngicas sistêmicas, como histoplasmose,

coccidioidomicose e blastomicose, corpos estranhos e, com menor frequência, traumatismo nasal também devem ser considerados no diagnóstico diferencial (TOMSA et al., 2003; MATHEWS, 2004; WHITNEY et al., 2005; KUEHN, 2006), além de extensão de doença dental, do palato, rinite alérgica, e bacteriana (WOLF e TROY, 1997).

O exame citopatológico e a cultura das secreções cutâneas foram feitos para a confirmação do diagnóstico, sendo este último exame necessário para determinar o fungo envolvido e, segundo a literatura, estes são os exames de eleição. Dessa forma, o procedimento adotado está de acordo com Das e Path (1999), que sugerem que a CAAF deveria ser o primeiro método usado em quadros de linfadenomegalia.

Ao exame histopatológico, podem ser observados dois padrões: granulomatoso ou gelatinoso. Este último caracteriza-se por pouca ou nenhuma reação inflamatória e grande quantidade de leveduras com cápsula espessa, enquanto que o primeiro apresenta-se com inflamação intensa e quantidade de parasita sensivelmente menor (BERENGUER, 1996). Na amostra analisada, as características microscópicas observadas eram compatíveis com o padrão gelatinoso. Os organismos ocorrem nos tecidos como corpos leveduriformes de paredes espessas, forma ovóide ou esférica, podendo exibir brotamento solitário, e são circundados por uma cápsula larga e gelatinosa. A cápsula somente se cora seletivamente pela técnica de mucicarmina e o PAS para glicogênio (JONES, 1994), mas em secções histológicas, as leveduras livres podem sofrer calcificação da cápsula e corar-se pela hematoxilina (DUNGWORTH, 1992).

Após o diagnóstico definitivo e iniciado o tratamento com antibiótico e antifúngico, não houve melhora do quadro

clínico, pois a doença já se encontrava em estágio avançado. O animal morreu oito dias após o início do tratamento e o exame macroscópico revelou o comprometimento de diversos sistemas. No sistema respiratório superior, havia obstrução completa da narina esquerda pela massa tumoral. Na pele, observaram-se várias nodulações ulceradas com conteúdo purulento. Havia, ainda, hepatomegalia e consolidação pulmonar.

As alterações hepáticas podem estar associadas ao uso de vários medicamentos, como prednisona e itraconazol. Estas drogas também podem ter contribuído para a imunossupressão no animal. O itraconazol pode provocar sérios efeitos colaterais, geralmente associados à idiossincrasia ou é dose-dependente. Apesar de ser de bem tolerado, eventualmente tem causado anorexia temporária, emese, aumento das aminotransferases séricas, icterícia, insuficiência hepática e vasculopatias em animais (FARIAS e GIUFFRIDA, 2002; MALIK et al., 2006).

A imunossupressão provavelmente foi determinante para a evolução desfavorável deste caso. Antes de ser atendida no Hospital Veterinário, a cadela foi submetida ao tratamento quimioterápico sem diagnóstico citopatológico, pois tinha diagnóstico clínico de um tumor venéreo transmissível com localização nasal. Desse modo, acredita-se que a quimioterapia com o sulfato de vincristina e a prednisona causaram imunossupressão, contribuindo para a disseminação e a progressão da micose, com o aparecimento de novos nódulos cutâneos e agravamento do quadro sistêmico, como foi revelado no

exame radiográfico, com a constatação de alterações sugestivas de pneumonia, confirmadas à necropsia pela presença de áreas de consolidação.

A morte do animal oito dias após o início do tratamento com itraconazol e prednisona pode ser explicada por uma resposta ao próprio tratamento. A alta morbidade e mortalidade que acompanha o tratamento das doenças fúngicas é resultante da maciça resposta inflamatória causada pela morte dos organismos fúngicos na primeira semana de tratamento (KERL, 2003). Há controvérsias quanto ao uso de corticoides no tratamento antifúngico. Os corticosteróides tem grande impacto na imunidade celular, o que é crucial para proteção de infecções fúngicas e para facilitar a eliminação da infecção em animais tratados com drogas antifúngicas. A administração destas drogas, no entanto, pode levar a disseminação e agravamento da infecção fúngica (BONDY e COHN, 2002).

A hematologia e a bioquímica frequentemente são normais em animais com criptococose. Anemia arregenerativa moderada, monocitose e neutrofilia podem ser observadas. Observou-se no hemograma do animal, nenhuma alteração na série eritrocitária e apenas alteração na série leucocitária com a verificação de linfopenia e leucocitose por neutrofilia, com um total de 38.200 leucócitos por mm³ de sangue, divergindo um pouco com o que a literatura cita (KERL, 2003; ETTINGER e FELDMAN, 2004; NELSSON e COUTO, 2006).

Conclusão

A evolução desfavorável do caso apresentado evidencia a importância dos exames laboratoriais para diagnóstico

diferencial, tendo em vista a semelhança macroscópica da lesão fúngica com as neoplasias.

Referências

- ALLEMAN, A. R., HARVEY, J. W. The morphologic effects of vincristine sulfate on canine boné marrow cells. **Veterinary Clinical Pathology**, v.22, n.2, p. 36-41, 1993.
- BEHEREGARAY, W.K.; PÖPPL, A.G.; HARTFELDER, C.C.; LANDELL, M.; VALENTE, P.; OLIVEIRA, I.A.; FERREIRO, L.; OLIVEIRA, R.T.; MACHADO, M.L.S.; PIGATTO, J.A.T.; FERREIRA, R.R.; MELLO, F.P.S. Criptococose em um cão com envolvimento de linfonodos, pele, olhos e glândula mandibular. **Revista Universidade Rural, Série Ciências da Vida**, 25(Supl), p. 252-253, 2005.
- BERENQUER, J. Diagnóstico de laboratório de la criptococosis. **Revista Iberoamericana de Micología**, v.13, suplemento, p.82-83, 1996.
- BONDY, P.J.; COHN, L.A. Physiological effects and pharmacologic considerations of glucocorticoids. **Vet Med**, v.97, n.11, p.836-840, 2002.
- CAMPOS, F.L.; BARONI, F.A. Isolados de *Cryptococcus neoformans*, *C. gattii* e *C. laurentii* produtores de protease e fosfolipase. **Revista de Patologia Tropical**, v. 39, n. 2, p. 83-89, 2010.
- CASSALI G.D.; NOGUEIRA R.H.G.; SPIEWAK G.; MOREIRA Y.K. Canine Cryptococcosis. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 43, p. 535-538, 1991.
- CHAGAS, W.A.; FIGUEIREDO, J.B.; NEVES, J.G.; CRUZ, L.C.H. Criptococose em cão: relato de um caso. In: Anais do 14º Congresso Brasileiro de Medicina Veterinária (São Paulo, Brasil) p.117, 1974.
- CHIESA, S.C. **Criptococose felina: aspectos clínico-epidemiológicos**. 1998. 94p. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo.
- CONCEIÇÃO, L. G.; SANTOS, R. L. Sistema tegumentar, cap. 7. In: **Patologia Veterinária**. 1.ed, São Paulo: Roca, p. 423-524, 2010, 982p.
- DAS, D.K.; PATH, M.R.C. Value and limitation of fine-needle aspiration cytology in diagnosis and classification of lymphomas: a review. **Diagnostic Cytopathology**, v.21, n.4, p. 938-940, 2005.
- DUNGWORTH, D.L. The respiratory system (Chap 6). In: JUBB, K.V.F; KENNEDY, P.C.; PALMER, N. **Pathology of Domestic Animals**, 4 ed, v.2, San Diego: Academic Press Ind, p.539-699, 1992.
- FARIAS, M.R.; GIUFFRIDA, R. Antifúngicos. In: Andrade, S.F (Ed). **Manual de Terapêutica Veterinária**. São Paulo: Roca, cap. 4, p.59-72, 2002, 697p.
- FARIA, R.O.; MEINERZ, A.R.M.; ANTUNES T.A.; CLEFF, M.B.; NASCENTE, P.S.; SOUZA, L.L.; NOBRE, M.O.; LIMA, A.P.; MEIRELES, M.C.A. Isolamento de *Cryptococcus* sp. na área central da cidade de Pelotas-RS. In: Anais do XXII Congresso Brasileiro de Clínicos Veterinários e Pequenos Animais (Brasília, Brasil). 1 CD-ROM, 2002.
- GUEDES, R.M.C.; ZICA, K. G. B.; COELHO-GUEDES, M. I. M.; OLIVEIRA, S. R. Acurácia do exame citológico no diagnóstico de processos inflamatórios e proliferativos dos animais domésticos. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.52, n.5, p.437-439, 2000.
- IKEDA, R.; TAMURA, M.; SHINODA, T. Persistence of cryptococcal antigenemia in a infected dog and uninfected rabbits. **Medical Mycology**, v.38, p.85-89, 2000.
- KERL, M.E. Update on canine and feline fungal diseases. **Vet Clin Small Anim**, v.33, p.721-747, 2003.
- KWON-CHUNG, K.J.; BENNETT, J.E.; RHODES, J.C. Taxonomic studies on *Filobasidiella* species and their anamorphs. **Antonie Van Leeuwenhoek**, v.48, p.25-38, 1982.
- KWON-CHUNG, J.; BOEKHOUT, T.; FELL, J.; DIAZ, M. Proposal to conserve the name *Cryptococcus gattii* against *Cryptococcus honduricus* and *Cryptococcus bacillisporus* (Basidiomycota, Hymenomycetes, Tremellomycetidae). **Taxon**, v. 51, p. 804-806, 2002.
- LARSSON C.E.; OTSUKA M.; MICHALANY N.S.; BARROS P.S.M.; GAMBALE, W.; SAFATLE, A.M.V. Criptococose canina: relato de caso. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 55, p.533-538, 2003.

- MALIK, R.; DILL-MACKY, E.; MARTIN, P.; WIGNEY, D.I.; MUIR, D.B.; LOVE, D.N. Cryptococcosis in dogs: a retrospective study of 20 consecutive cases. **Journal of Medical and Veterinary Mycology**, v. 33, p. 291-297, 1995.
- MALIK, R.; MARTIN, P.; WIGNEY, D.I.; CHURCH, D.B.; BRADLEY, W.; BELLENGER, C.R.; LAMB, W.A.; BARRS, V.R.; FOSTER, S.; HEMSLEY, S.; CANFIELD, P.J.; LOVE, D.N. 1997. Nasopharyngeal cryptococcosis. **Australian Veterinary Journal**, v. 75, p. 483-488, 1997.
- MALIK, R.; WIGNEY, D.I.; MUIR, D.B.; GREGORY, D.J.; LOVE, D.N. Cryptococcosis in cats: clinical and mycological assessment of 29 cases and evaluation of treatment using orally administered fluconazole. **Journal of Medical and Veterinary Mycology**, v. 30, p.133-144, 1992.
- MALIK, R.; KROCKENBERGER, M.; O'BRIEN, C. R.; MARTIN, P.; WIGNEY, D.; MEDLEAU, L. Cryptococcosis. En: Greene CE (Ed.) Infectious diseases of the dog and cat 3rd ed, St. Louis, Saunders Elsevier, p. 584-598, 2006.
- MARCASSO, R.A.; SIERRA, S.; ARIAS, B.M.V.; BRACARENSE A.P.R.F.L.; VAMAMURA, A.A.M.; BIASI, F.; LOPES, B.A.; AMUDE, A.M.; CORTEZ, D.E.A. Criptococose no sistema nervoso de cães - relato de três casos. **Semina: Ciências Agrárias**, v. 26, p. 229-238, 2005.
- MEDEIROS RIBEIRO, A. et al. Isolation of *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* serotype D from eucalypts in south Brazil. **Medical Mycology**, v.44, n.8, p.707-713, 2006.
- NELSON, R.W.; COUTO, C.G. Medicina Interna de Pequenos Animais. 3.ed, Rio de Janeiro: Elsevier, cap. 103, p.1249-1257, 2006.
- NETTO, T.R.; REPETTI, C.F.S.; REIMBERG, T. Relato de caso – criptococose canina. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 57, p.24, 2005.
- O'BRIEN, C.R.; KROCKENBERGER, M.B.; WIGNEY, D.I.; MARTIN, P.; MALIK, R. Retrospective study of feline and canine cryptococcosis in Austrália from 1981 to 2001: 195 cases. **Medical Mycology**, v. 42, p. 449-460, 2004.
- OLIVEIRA, I. A.; NOBRE, M.O.; FERREIRO, L. Pesquisa de criptococose em cães atendidos no Hospital de Clínicas Veterinárias da UFRGS, Porto Alegre, Brasil. **Acta Scientiae Veterinariae**, v.33, n. 3, p.253-258, 2005.
- PEREIRA, A.C.C.; COUTINHO, S.D.A. Criptococose em cães e gatos – uma revisão. **Clínica Veterinária**, v. 45, p. 24-32, 2003.
- QUEIROZ, J.P.A.F.; SOUZA, D.N.; LAGE, R.A.; SANTOS, A.G. Criptococose – uma revisão. **Acta Veterinaria Brasilica**, v. 2, p. 32-38, 2008.
- ROEHE, P.M.; PIANTA, C. Cryptococcus neoformans como causa de encefalite em cão. **Arquivos da Faculdade de Veterinária UFRGS**, v.13, p. 23-27, 1985.
- ROSENTHAL, R. C. Clinical applications of Vinka alkaloids. **Journal of American Veterinary Medicine Association**, v.179, n.11, p.1084-86, 1981.
- SANTOS, R.L.; GUEDES, R.M.C. Sistema respiratório, cap. 1. In: **Patologia Veterinária**. 1.ed, São Paulo: Roca, p.1-50, 2010, 982p.
- SORRELL, T.C. *Cryptococcus neoformans* variety *gattii*. **Med Mycol**, v.39, p.155-168, 2001.
- WOLF, A.M.; TROY, G. C. Moléstias Micóticas Profundas. In: Ettinger S.J. & Feldman E.C. (Eds). **Tratado de Medicina Interna Veterinária**. São Paulo: Manole, p.632-658, 1997.