

Pneumonia e leptomeningite criptocócica em felino: relato de caso

Cryptococcal pneumonia and leptomeningitis in feline: a case report

Resumo

A criptococose é uma doença fúngica infecciosa, tegumentar e/ou sistêmica, crônica, de distribuição global, causada por levedura sapróbia do gênero *Cryptococcus* que pode infectar humanos, animais silvestres e mamíferos domésticos, especialmente felinos domésticos. Duas espécies estão mais diretamente envolvidas com a doença: o *Cryptococcus neoformans* e o *Cryptococcus gattii*, porém pacientes imunocomprometidos têm, como principal causador, o *Cryptococcus neoformans*. Todavia, o *Cryptococcus gattii*, além de afetar hospedeiros imunossuprimidos, também pode causar a doença em indivíduos imunocompetentes. Este relato apresenta os achados clínicos e o diagnóstico firmado com o exame histopatológico de um caso de pneumonia e leptomeningite criptocócica em um felino, macho, sem raça definida, de cinco anos de idade, atendido no Hospital Veterinário “Dr. Vicente Borelli” – do Centro Universitário da Fundação de Ensino Octávio Bastos (Unifeob).

Abstract

Cryptococcosis is a chronic, global, infectious, integumentary and/or systemic fungal disease caused by yeast from the genus *Cryptococcus* that can infect humans, wild animals and domestic mammals, especially domestic cats. Two species are most directly involved with the disease *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii*, but immunocompromised patients have, as the main cause, *Cryptococcus neoformans*. However, *Cryptococcus gattii*, despite affecting immunosuppressed hosts, can also cause disease in immunocompetent individuals. The present report presents the clinical findings and the diagnosis confirmed through the histopathological examination of a cryptococcal pneumonia and leptomeningitis case observed in a male feline, undefined breed, five-year-old, treated at the Veterinary Hospital “Dr. Vicente Borelli” – do Centro Universitário da Fundação de Ensino Octávio Bastos (Unifeob).

Recebido em 10 de dezembro de 2018 e aprovado em 11 de fevereiro de 2019.

Débora Quioqueti de Souza Franco¹

Gabriela Bócoli Martins de Oliveira¹

Ana Carolina de Souza Luiz²

Lucas Bessa²

Poliana Silva Beker dos Reis²

Lídia Hilderbrand Pulz³

Rua Antônio Silva Oliveira, 100,
Nova República IV
São João da Boa Vista/SP, Brasil
CEP: 13875-218
✉ debora.franco@unifeob.edu.br



Palavras-chave

Criptococose. *Cryptococcus spp.* Doença fúngica. Gatos. Histopatológico.

Keywords

Cryptococcosis. *Cryptococcus spp.* Fungal disease. Cats. Histopathological.

A criptococose é uma enfermidade fúngica, sistêmica, que acomete o homem, animais silvestres e mamíferos domésticos, em especial os felinos (GALIZA *et al.*, 2014; LOPEZ, 2013; PEREIRA *et al.*, 2013). Esta enfermidade tem como agente etiológico um fungo da classe Blastomycetes, família Cryptococcaceae, gênero *Cryptococcus* (ZACHARY, 2013). As espécies *Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gattii* são as que habitualmente causam a doença. Tais espécies apresentam particularidades quanto à apresentação, características epidemiológicas, clínica e habitat (CANAVARI *et al.*, 2017; FIRACATIVE *et al.*, 2018; MARTINS *et al.*, 2008).

A epidemiologia da criptococose depende diretamente da espécie envolvida, mas nos indivíduos imunocomprometidos o principal agente causal é a espécie *Cryptococcus neoformans*. No entanto, a *Cryptococcus gattii*, além de afetar hospedeiros imunossuprimidos, também determina a doença em indivíduos imunocompetentes (FIRACATIVE *et al.*, 2018; GALIZA *et al.*, 2014; LAPPIN, 2015). O *C. neoformans* e o *C. gattii* parecem ter nichos ambientais distintos. O *C. neoformans*, com as variedades *neoformans* e *grubii*, tem distribuição cosmopolita e pode ser isolado de excretas de aves, principalmente pombos (*Columba livia*), solo, frutos e vegetais em decomposição (REFAI; EL-HARIRI;

¹ Pós-graduando em Propedêutica Complementar no Hospital Veterinário “Dr. Vicente Borelli” do Centro Universitário da Fundação de Ensino Octávio Bastos (Unifeob), São João da Boa Vista/SP, Brasil

² Pós-graduando em Clínica Médica e Cirúrgica de Pequenos Animais no Hospital Veterinário “Dr. Vicente Borelli” do Centro Universitário da Fundação de Ensino Octávio Bastos (Unifeob), São João da Boa Vista/SP, Brasil.

³ Docente e Orientadora em Propedêutica Complementar no Centro Universitário da Fundação de Ensino Octávio Bastos (Unifeob), São João da Boa Vista/SP, Brasil.

ALAROUSY, 2017). As fezes de aves são o substrato utilizado para a multiplicação do fungo mais importante para o aparecimento de casos em seres humanos e nos animais. No ambiente urbano os pombos assumem relevante papel na epidemiologia da infecção (CANAVARI *et al.*, 2017; FARIA *et al.*, 2010; FIRACATIVE *et al.*, 2018). Entretanto, o *C. gattii* está fortemente associado com cavidades existentes em troncos de árvores, como eucalipto, cássia, jambolão, caquera, cedro e pinho (CHIESA, 2016).

Os casos de criptococose descritos em humanos e em animais podem resultar de uma mesma fonte ambiental (FIRACATIVE *et al.*, 2018; PETRAGLIA, 2008).

Animais e humanos adquirem a infecção a partir do material orgânico presente no ambiente contaminado pela levedura, que facilmente dispersa seus esporos no ar e transmite-se anemofílicamente, pois ambos adquirem a doença pela inalação de basidiósporos ou blastoconídeos do *Cryptococcus* spp (CONSENSO... , 2008; LOPEZ, 2013). No sistema respiratório ocorre a primo infecção que mais comumente afeta a cavidade nasal, e a seguir os pulmões. O fungo pode disseminar-se sistemicamente para diversos órgãos, incluindo o sistema nervoso central, tecido de aparente predileção (MENDONÇA *et al.*, 2002).

A patogênese da criptococose é determinada por três fatores principais: o *status* imunológico do hospedeiro; a virulência da estirpe; e o tamanho do inóculo. A complexidade dessas interações determina a forma de apresentação final da doença (GALIZA *et al.*, 2014; LOPEZ, 2013).

Animais com o sistema imune debilitado, à semelhança dos humanos, são os mais afetados pela criptococose (FIRACATIVE *et al.*, 2018; GALIZA *et al.*, 2014; LOPEZ, 2013). Nos animais, os estados de desnutrição (MENDONÇA *et al.*, 2002), imunossupressão causada por drogas, afecções virais ou bacterianas e outras enfermidades debilitantes, como neoplasias e graves insuficiências orgânicas, predispõem a infecção, podendo determinar maior gravidade ou pior prognóstico (PEREIRA *et al.*, 2013).

A criptococose apresenta quatro síndromes principais: respiratória, nervosa, tegumentar e ocular, com inúmeras manifestações clínicas (CANAVARI *et al.*, 2017; COELHO *et al.*, 2009; FIRACATIVE *et al.*, 2018; PETRAGLIA, 2008; RONDELLI *et al.*, 2010). As aves dificilmente desenvolvem a doença, pois sua alta temperatura corporal inibe a replicação do fungo. Em humanos, a doença geralmente apresenta uma forma generalizada com acometimento do sistema nervoso central. Em cães, a criptococose é menos frequente do que nos felinos, e manifesta-se principalmente por sintomatologia neurológica e oftálmica (COUTO, 2006; LAPPIN, 2015; NELSON), ao passo que nos felinos a forma respiratória com acometimento nasal é a mais frequente (COELHO *et al.*, 2009; LAPPIN, 2015).

Nos quadros de acometimento do sistema respiratório são referidos sintomas como anosmia, dispneia, espirros, estertores respiratórios, corrimento nasal unilateral ou bilateral, e muco purulento, seroso ou sanguinolento. Esse tipo sindrômico ocorre com mais frequência nos felinos domésticos e é visto em pelo menos 50% dos gatos acometidos. Formam-se massas firmes, nódulos, tumores ou pólipos no tecido subcutâneo, principalmente no plano e/ou espelho nasal, conferindo um aspecto característico de “nariz de palhaço”. Lesões pulmonares podem ou não resultar em manifestações clínicas, embora possam ser detectadas com o emprego de radiografias torácicas, tomografias ou em necropsias (COELHO *et al.*, 2009; LAPPIN, 2015).

No quadro neurológico da criptococose pode ser evidenciada uma meningoencefalomielite difusa ou focal ou, ainda, a formação de granulomas, estando o cortejo mórbido relacionado ao local da lesão (MARCASSO *et al.*, 2005). Nesses quadros, os animais podem apresentar depressão, desorientação, cervicalgia, ataxia, progredindo para paresia, paraplegia, convulsões, vocalização, diminuição da consciência, espasticidade, andar em círculos, anisocoria, midríase, déficit visual, cegueira, surdez e perda de olfato (COELHO *et al.*, 2009).

A criptococose tegumentar manifesta-se, comumente, nas regiões cefálica e cervical de gatos, sendo incomum em cães. As lesões consistem em nódulos, gomas únicos ou múltiplos, firmes, indolores, de crescimento rápido que tendem a ulcerar, drenar exsudato, e apresentar crostas hemorrágicas. O assentamento de deformações do plano nasal se apresenta com formações nódulo-tumorais ou mesmo em placas que originam o epônimo de “nariz de otomano ou veneziano” por aduncar o plano nasal, por vezes, assim como o acometimento do espelho nasal, que gera a denominação de “nariz de palhaço”, já referida (COELHO *et al.*, 2009; LOPEZ, 2013).

Nos quadros ópticos os achados clínicos mais frequentes são uveíte anterior, retinite granulomatosa, hemorragia de retina, edema papilar, neurite óptica, midríase, fotofobia, blefarospasmo, deslocamento retineano, opacidade de córnea, hifema e cegueira (LARSSON *et al.*, 2003).

O diagnóstico é estabelecido pelos dados colhidos na anamnese, nos achados do exame físico em que são observadas massas expansivas de material translúcido mucinoso, gelatinoso ou mesmo cárneos nariculares de gatos que são bastante característicos da enfermidade, contudo as lesões macroscópicas não são suficientes para o estabelecimento do diagnóstico definitivo (PETRAGLIA, 2008). Os achados hematológicos e bioquímicos normalmente não são específicos, e o exame radiográfico pode ou não evidenciar alterações.

A confirmação do diagnóstico da criptococose pode ser obtida com o emprego de diferentes procedimentos laboratoriais: exame citofungoscópico; sorologia; histopatológico e isolamento fúngico (COELHO *et al.*, 2009; GALIZA *et al.*, 2014; RONDELLI *et al.*, 2010).

As enfermidades de caráter inflamatório, neoplásico ou infeccioso, como infecções fúngicas algólicas, bacterianas cutâneas ou sistêmicas, encefalites, meningoencefalites e neoplasias devem ser consideradas no diagnóstico diferencial da criptococose (CHIESA, 2016; PEREIRA *et al.*, 2013).

O prognóstico de felinos acometidos pela criptococose, em que não houve comprometimento do sistema nervoso central, é reservado; já nos que apresentaram envolvimento neurológico é de reservado a mau (CHIESA, 2016).

Relato de caso

Foi atendido no Hospital Veterinário “Dr. Vicente Borelli”, do Centro Universitário da Fundação de Ensino Octávio Bastos (Unifeob), um felino, macho, sem raça definida, com cinco anos de idade. Na anamnese o tutor relatou que o animal convivia com outra gata saudável, ambos castrados, vacinados com vacina quádrupla e contra a raiva, não testados sorologicamente para a presença de doença retroviral (FIV/FeLV) e que há alguns dias apresentava paresia de membros posteriores. Ainda foi informado que próximo à residência havia infestação por pombos, mas os felinos não tinham acesso à rua. O animal apresentava, inicialmente, quadro emergencial de dispnéia, midríase, anisocoria, hipotensão, nistagmo horizontal e vertical, opistótomo, ausência de dor superficial

ou profunda em membros locomotores, e tetraparesia. O hemograma evidenciava leucopenia e linfopenia. Os resultados de determinações bioquímicas (ureia, creatinina, fosfatase alcalina, gama glutamil transferase e albumina) não apresentaram alterações significativas. O exame ultrassonográfico também não revelou qualquer alteração digna de nota, e a radiografia torácica evidenciou discreta densidade homogênea entre o quinto e sétimo espaços intercostais do hemitórax direito (Figura 1A e 1B).

Em 12 horas a contar do primo atendimento, o animal apresentou ataxia, distúrbios de comportamento, mostrando-se agressivo, evoluindo para parada cardiorrespiratória e óbito.

No exame necroscópico, o felino apresentava bom escore corporal e não foi observada qualquer lesão cutânea aparente, com especial atenção à face, plano e mucosa nasal. Na avaliação do sistema respiratório, foram observados dois nódulos firmes, em lobo cranial do pulmão direito, de aproximadamente 2,0 x 2,0 cm, aderidos ao parênquima pulmonar, de superfície regular e congestos.

À inspeção do encéfalo, verificou-se a hiperemia meníngea, vasos cerebrais ingurgitados e nódulos congestos em topografia correspondente ao cerebelo. Fragmentos de tecido contendo os nódulos pulmonares, do cerebelo e cérebro foram coletados, acondicionados em formol a 10% para fixação, e enviados ao Laboratório de Patologia Veterinária da Unifeob, onde foram processados e dispostos em parafina para a posterior confecção de lâminas histológicas, coradas em hematoxilina-eosina (HE) ou Ácido periódico de Schiff (PAS).

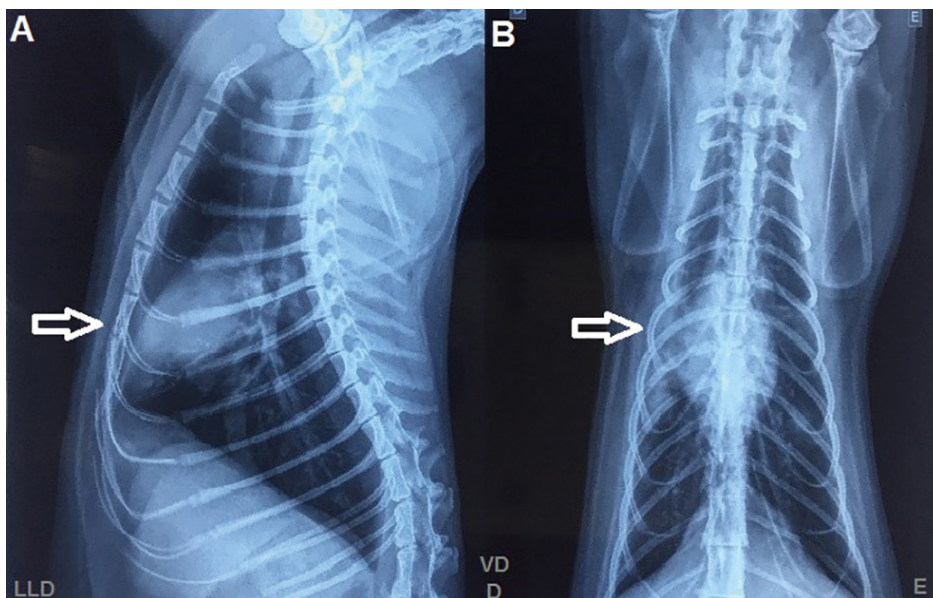


Figura 1 – Radiografia torácica de felino acometido por criptococose. **A** – Projeção látero-lateral direita do tórax, apresentando discreta densidade homogênea (seta). **B** – Projeção ventro-dorsal do tórax, evidenciando discreta densidade homogênea entre quinto e sétimo espaços intercostais do hemitórax direito (seta).

Fonte: Arquivo pessoal, São João da Boa Vista, 2018.

Na avaliação histológica do tecido pulmonar foi verificada a presença de pneumonia intersticial grave e difusa. Os septos alveolares estavam espessados com infiltrados de mononucleares e os alvéolos preenchidos com grandes macrófagos espumosos, células de revestimento alveolar esfoliadas e organismos identificados morfológicamente e tintorialmente como *Cryptococcus* spp. As inúmeras leveduras evidenciadas eram de conformação arredondadas

a ovaladas com espessa cápsula que não se corava pela coloração de HE. Algumas leveduras apresentavam um brotamento de base estreita, características de *Cryptococcus* spp, e dispunham-se nos espaços aéreos alveolares e bronquiolares, bem como no interstício (Figura 2B). Também foi constatada a invasão vascular por leveduras (Figura 4), que causaram possível embolização com consequente acometimento do sistema nervoso.

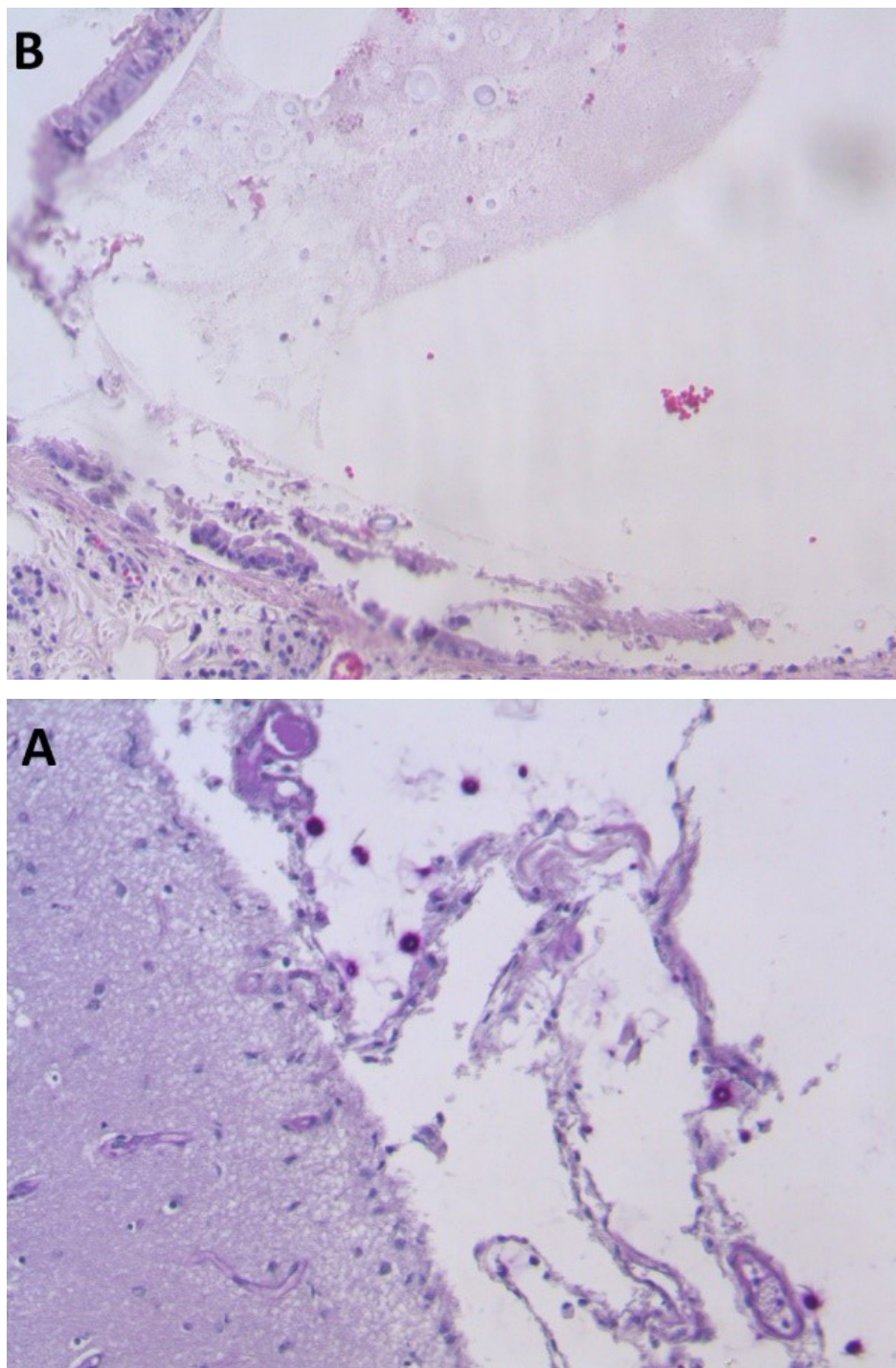


Figura 2 – Pneumonia fúngica granulomatosa causada por *Cryptococcus* spp. **A** – Coloração PAS evidenciando as leveduras fortemente coradas em violáceo (PAS; aumento de 20x). **B** – Leveduras de *Cryptococcus* spp., arredondadas, com célula central circundada por uma cápsula não corada pelo HE, conferindo ao tecido um aspecto de “lesão em bolha de sabão” (HE; aumento de 20x).

Fonte: Arquivo pessoal, São João da Boa Vista, 2018.

Nos fragmentos de cérebro e cerebelo, as leveduras redondas, por vezes com brotamento, de 5 a 20 µm de diâmetro, também estavam presentes, localizando-se principalmente no espaço subaracnóideo. Um infiltrado inflamatório composto, principalmente, por macrófagos espumosos e discreta congestão vascular, característico de um quadro de leptomeningite criptocócica, apresentava-se entremeadado às leveduras (Figura 3B).

A coloração de PAS, além de possibilitar uma melhor visualização dos componentes estruturais das leveduras, cápsula ou a célula propriamente dita, também facilitou a visualização da invasão e disseminação do agente em diversos órgãos e tecidos. A parede das células era positiva ao PAS com halo central, intensamente corado, circundado por uma camada levemente violácea (Figura 2A e 3A).

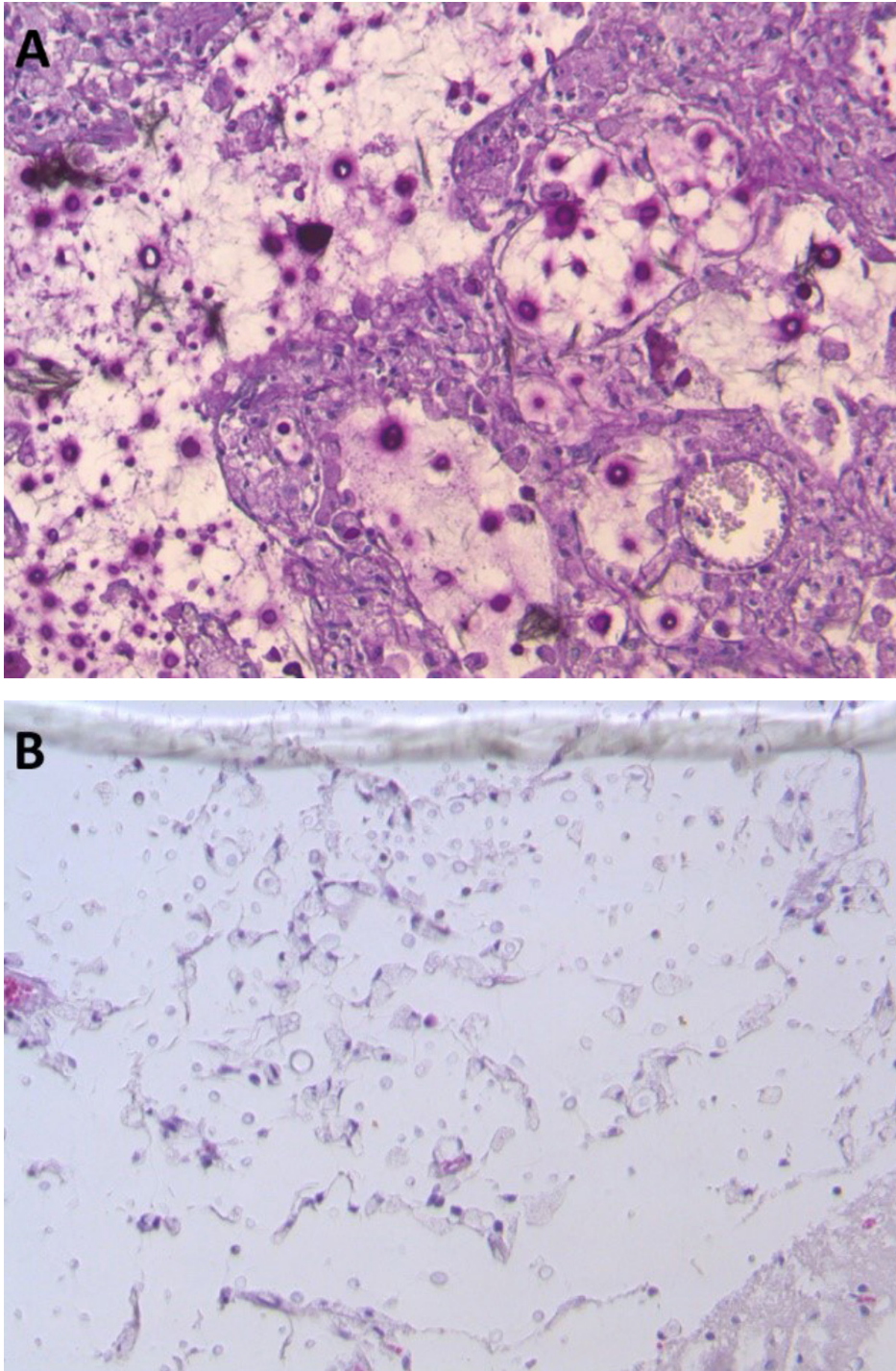


Figura 3 – Leptomeningite criptocócica. **A** – Leveduras no espaço sub-aracnóideo, fortemente coradas em violácea pela coloração de PAS (PAS; aumento de 20x). **B** – Leveduras com cápsula espessa não coradas pelo HE, características de *Cryptococcus* spp. localizados no espaço subaracnóideo (HE; aumento de 20x).
Fonte: Arquivo pessoal, São João da Boa Vista, 2018.

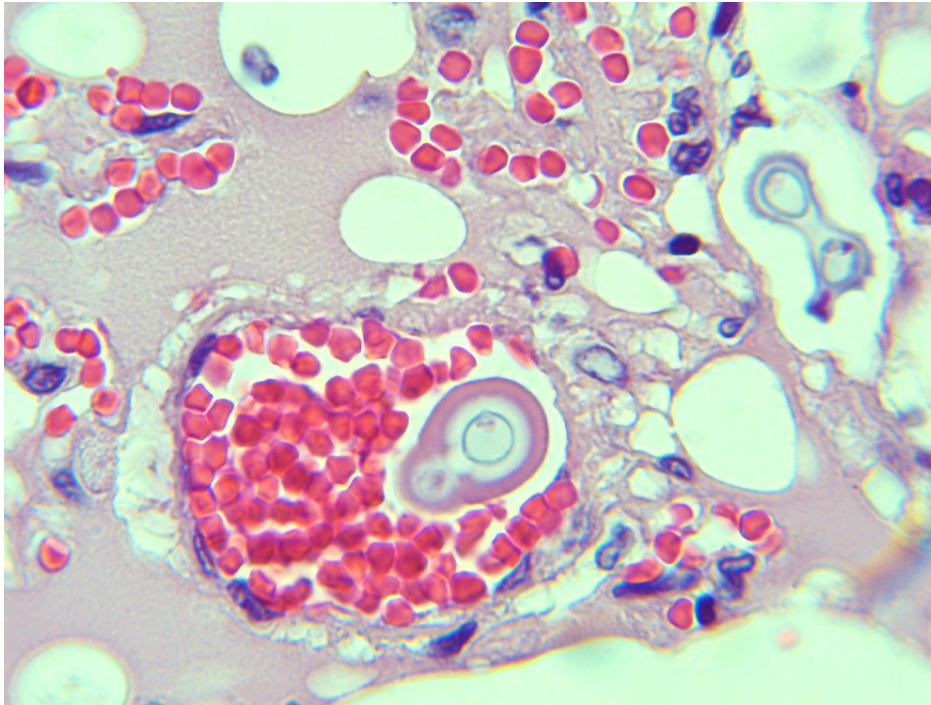


Figura 4 – Invasão vascular por *Cryptococcus* spp. (HE; aumento de 100x).
Fonte: Arquivo pessoal, São João da Boa Vista, 2018.

Discussão

Neste caso não foi observada a forma clássica da criptococose felina, que tipicamente apresenta: comprometimento rostral da cavidade nasal; secreção nasal, uni ou bilateral; distorção do plano nasal, caracterizando os clássicos sinais de “nariz de otomano” ou “nariz de palhaço”; ou edema subcutâneo na ponte nasal (MEDLEAU; BARSANTI, 1990; CHIESA, 2016). Corroborando o referido por Faria et al. (2010), foram visualizadas alterações inespecíficas, com lesões distribuídas em diversos órgãos, podendo mimetizar outras afecções.

Este relato envolveu um felino macho, em concordância com Malik et al. (1992), Gerds-Grogan e Dayrell-Hart (1997) e Petraglia (2008), que relatam a maior frequência da ocorrência da criptococose em gatos machos com uma ampla faixa etária envolvida (MALIK *et al.*, 1992; MEDLEAU; BARSANTI, 1990), contudo os animais com idade superior a quatro anos (62%) são os mais acometidos (PETRAGLIA, 2008).

Coelho et al. (2009) relataram que o envolvimento do sistema nervoso central (SNC) ocorre em, aproximadamente, 25% dos gatos afetados pela criptococose. Neste relato, as manifestações clínicas foram relativamente inespecíficas e as lesões pulmonares, com subsequentes alterações neurológicas, foram responsáveis pela sintomatologia apresentada. Considerando que no quadro de neurocriptococose as vias aéreas são a principal porta de entrada do *Cryptococcus* spp., as manifestações clínicas são muito diversas, apresentando-se como

uma infecção assintomática até uma grave pneumonia (CHAYAKULKEEREE; PERFECT, 2008).

Na espécie humana, a principal condição predisponente para infecções fúngicas envolve as doenças causadoras de imunodeficiência, particularmente o vírus da imunodeficiência humana/síndrome da imunodeficiência adquirida (HIV/AIDS). Tem sido postulado que a infecção por FIV e/ou FeLV, também, poderia predispor os gatos à infecção por *Cryptococcus* (GERDS-GROGAN; DAYRELL-HART, 1997, JACOBS *et al.*, 1997).

Pinto (2010) refere que a neurocriptococose ocorre principalmente em indivíduos com imunossupressão avançada, e que o fungo invade o SNC devido ao local apresentar substratos que favorecem sua multiplicação, por ser um sítio imuno privilegiado, bem como pela existência de receptores do fungo nas células neuronais.

Neste caso, não foi determinado sorologicamente a presença concomitante de doença retroviral, entretanto deve-se considerar que nenhum estudo de caso/controle forneceu evidências convincentes de que gatos com infecção crônica por FIV e FeLV apresentam maior incidência de doenças infecciosas (WALKER; MALIK; CANFIELD, 1995).

Nos casos de neurocriptococose recomenda-se a pesquisa dos esporos no líquido cefalorraquidiano (LCR). O LCR encontra-se comumente com hiperproteinorraquia e hipoglicorraquia, além de pleocitose. O diagnóstico padrão-ouro em pacientes vivos é realizado pela visualização direta das estruturas do fungo (cápsula espessa) no LCR, em lavado brônquico, lesões cutâneas e em mucosas,

urina e material provindo de punção de medula óssea, além de sua confirmação com o crescimento em cultura e no histopatológico (DARZÉ, 1999). O felino, deste relato, já foi trazido para atendimento veterinário com a doença disseminada e alterações neurológicas importantes, não sendo possível a realização de procedimento anestésico para punção de medula, coleta de LCR ou lavado traqueobrônquico. O paciente evoluiu com perda progressiva de funções neurológicas e choque. A criptococose e suas complicações, principalmente as do SNC, colocam os pacientes em evidente risco de vida (RUAS *et al.*, 2015).

Após o óbito, o diagnóstico definitivo pode ser realizado com base nas alterações histopatológicas (GALIZA *et al.*, 2014). Para o exame histopatológico amostras teciduais podem ser coradas em HE, mucicarmim de Mayer ou PAS (CHIESA, 2016; GALIZA *et al.*, 2014; QUEIROZ *et al.*, 2008), tal como foi efetuado neste relato.

A espessa cápsula de polissacarídeos do *Cryptococcus* spp. não se cora pela HE, apresentando a área de maior magnitude de assentamento leve dúpico um aspecto característico de “bolhas de sabão” (ZACHARY, 2013; GALIZA *et al.*, 2014). A cápsula pode ser visualizada histologicamente pela coloração de PAS, o que permite a observação da invasão tecidual nos órgãos e a visualização das estruturas das leveduras. Dessa forma, a morfologia típica do fungo permite o estabelecimento do diagnóstico definitivo de criptococose por microscopia (PEREIRA *et al.*, 2013; ZACHARY, 2013; GALIZA *et al.*, 2014). No exame histopatológico, o padrão morfológico do fungo, observado neste caso, foi semelhante ao descrito por outros autores. Infelizmente não foram tentados o cultivo, isolamento e a caracterização bioquímica e molecular do patógeno.

Conclusão

A dificuldade na formulação de um diagnóstico presuntivo de criptococose pode estar diretamente associada à diversidade em sua apresentação clínica e na distribuição das lesões. Neste caso o diagnóstico foi dificultado devido ao animal não ter apresentado a forma mais comumente encontrada em felinos. Deste modo, a confirmação obtida com o histopatológico foi relevante para o estabelecimento do diagnóstico definitivo da criptococose. 🌐

Referências

CANAVARI, I. C. *et al.* Criptococose: revisão de literatura. **Revista Eletrônica de Veterinária**, Málaga, n. 18, n. 9, p. 1-5, 2017. Disponível em: <https://bit.ly/2X6JpwW>. Acesso em: 2 set. 2018.

CHAYAKULKEEREE, M.; PERFECT, J. R. Cryptococcosis. In: HOSPENTHAL, D. R.; RINALDI, M. G. **Diagnosis and treatment of human mycoses**. Totowa: Humana Press, 2008. p. 255-276. Disponível em: <https://bit.ly/2HAGM12>. Acesso em: 2 set. 2018.

CHIESA, S. C. Criptococose. In: LARSSON, L. **Tratado de medicina externa: dermatologia veterinária**. São Caetano do Sul: Interboock, 2016. p. 94-281.

CONSENSO em criptococose: 2008. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 41, n. 5, p. 524-544, 2008. Disponível em: <https://bit.ly/2EwIUWR>. Acesso em: 3 set. 2018.

COELHO, H. E. *et al.* Meningite felina associada à *Cryptococcus neoformans* no município de Uberaba-MG: relato de caso. **Veterinária Notícias**, Uberlândia, v. 15, n. 1, p. 29-34, 2009. Disponível em: <https://bit.ly/2QoXJOD>. Acesso em: 10 out. 2018.

DARZÉ, C. *et al.* Fatores prognósticos da meningoencefalite criptocócica. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, São Paulo, v. 57, n. 3, p. 649-652, 1999. Disponível em: <https://bit.ly/2WuX580>. Acesso em: 10 out. 2018.

FARIA, R. O. *et al.* Ocorrência de *Cryptococcus neoformans* em excretas de pombos na cidade de Pelotas, Estado do Rio Grande do Sul. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 43, n. 2, p. 198-200, 2010. Disponível em: <https://bit.ly/2M3K94D>. Acesso em: 2 set. 2018.

FIRACATIVE, C. *et al.* The status of cryptococcosis in Latin America. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 113, n. 7, 2018. Disponível em: <https://bit.ly/2JC317R>. Acesso em: 2 set. 2018.

GALIZA, G. J. N. *et al.* Características histomorfológicas e histoquímicas determinantes no diagnóstico da criptococose em animais de companhia. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Rio de Janeiro, v. 34, n. 3, p. 261-269, 2014. Disponível em: <https://bit.ly/2QJJA4N>. Acesso em: 2 nov. 2018.

GERDS-GROGAN, S.; DAYRELL-HART, B. Feline cryptococcosis: a retrospective evaluation. **Journal of the American Animal Hospital Association**, Lakewood, v. 33, p. 118-122, 1997. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9111720>. Acesso em: 16 out. 2018.

JACOBS, G. J. *et al.* Cryptococcal infection in cats: factors influencing treatment outcome, and results of sequential serum antigen titers in 35 cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Malden, v. 11, p. 1-4, 1997. Disponível em: <https://bit.ly/2K2Nj6f>. Acesso em: 23 out. 2018.

LAPPIN, M. R. Criptococose. In: NELSON, R. W.; COUTO, C. G. **Medicina interna de pequenos animais**. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015. p. 1360-1363.

LARSSON, C. E., *et al.* Canine ocular cryptococcosis: a case report. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, Belo Horizonte, v. 55, n. 5, p. 533-538, 2003. Disponível em: <https://bit.ly/2YQXPSn>. Acesso em: 2 set. 2018.

LOPEZ, A. Sistema respiratório, mediastino e pleuras. In: MCGAVIN, M. D.; ZACHARY, J. F. **Bases da patologia em veterinária**. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013. p. 532-533.

- MALIK, R. *et al.* Cryptococcosis in cats: clinical and mycological assessment of 29 cases and evaluation of treatment using orally administered fluconazole. **Journal of Medical and Veterinary Mycology**, Abingdon, v. 30, p. 133-144, 1992. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1588463>. Acesso em: 10 out. 2018.
- MARCASSO, R. A. *et al.* Criptococose no sistema nervoso de cães: relato de três casos. **Semina: ciências Agrárias**, Londrina, v. 26, n. 2, p. 229-238, 2005. Disponível em: <https://www.redalyc.org/html/4457/445744076014/>. Acesso em: 27 out. 2018.
- MARTINS, D. B. *et al.* Diagnóstico de criptococose canina pela citologia aspirativa por agulha fina. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 38, n. 3, p. 826-829, 2008. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/cr/v38n3/a39v38n3.pdf>. Acesso em: 10 out. 2018.
- MEDLEAU, L.; BARSANTI, J. A. Cryptococcosis. In: GREENE, C. E. **Infectious diseases of the dog and cat**. Philadelphia: WB. Saunders, 1990. p. 687-695.
- MENDONÇA, C. S. *et al.* Criptococose na cavidade oral de um gato doméstico: relato de caso. **Arquivos de Ciências Veterinárias e Zoologia da UNIPAR**, Umuarama, v. 5, n. 2, p. 257-263, 2002. Disponível em: <https://bit.ly/2HBUdhf>. Acesso em: 11 out. 2018.
- NELSON, R. W.; COUTO, C. G. **Medicina interna de pequenos animais**. 3. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006.
- PEREIRA, M. F. *et al.* Aspectos clínicos e anatomopatológicos da criptococose nasal com disseminação sistêmica em cão: relato de caso. **Medicina Veterinária**, Recife, v. 7, n. 2, p. 7-15, 2013. Disponível em: <https://bit.ly/2X6J0dU>. Acesso em: 16 out. 2018.
- PETRAGLIA, F. **Relato de um caso de criptococose em gato**. 2008. Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização em Clínica Médica e Cirúrgica de Pequenos Animais) – Universidade Castelo Branco, Rio de Janeiro, 2008. Disponível em: <https://bit.ly/2X5hjlu>. Acesso em: 2 set. 2018.
- PINTO, L. I. S. **A criptococose meníngea em doentes com infecção HIV**. 2010. Dissertação (Mestrado em Medicina) – Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Porto, 2010. Disponível em: <https://bit.ly/2w7f3vo>. Acesso em: 28 out. 2018.
- QUEIROZ, J. P. A. F., *et al.* Criptococose: uma revisão bibliográfica. **Acta Veterinaria Brasilica**, Mossoró, v. 2, n. 2, p. 32-38, 2008. Disponível em: <https://bit.ly/2Qitysk>. Acesso em: 1 nov. 2018.
- REFAI, M.; EL-HARIRI, M.; ALAROUSY, R. Cryptococcosis in animals and birds: a review. **European Journal of Academic Essays**, [S.], v. 4, n. 8, p. 202-223, 2017. Disponível em: <https://bit.ly/2K1lfQz>. Acesso em: 17 out. 2018.
- RONDELLI, M. C. H. *et al.* Criptococose diagnosticada por *imprints* de lesões em mucosa oral em cão. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, Belo Horizonte, v. 62, n. 5, p. 1271-1274, 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/abmvz/v62n5/35.pdf>. Acesso em: 2 set. 2018.
- RUAS, P. A. S. *et al.* Relato de caso de neurocriptococose em paciente hebiátrico HIV positivo. **Revista Educação em Saúde**, Anápolis, v. 3, n. 1, p. 111-114, 2015. Disponível em: <https://bit.ly/2X0kvz2>. Acesso em: 24 maio 2019.
- WALKER, C.; MALIK, R.; CANFIELD, P. J. Analysis of leucocytes and lymphocyte subsets in cats with naturally-occurring cryptococcosis but differing feline immunodeficiency virus status. **Australian Veterinary Journal**, Oxford, v. 72, p. 93-97, 1995. Disponível em: <https://eurekamag.com/pdf/002/002563560.pdf>. Acesso em: 16 set. 2018.
- ZACHARY, J. F. Sistema nervoso. In: MCGAVIN, M. D.; ZACHARY, J. F. **Bases da patologia em veterinária**. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013. p. 810-811.