

CRÍPTOCOCOSE: IMPORTÂNCIA E ASPECTOS CLÍNICOS CRÍPTOCOCCOSIS: CLINICAL APPROACH

1SIMÕES, C.R.B; 2FAGUNDES, R.

¹ Aluna graduanda em Medicina Veterinária

² Orientadora do Trabalho de Conclusão de Curso – TCC

RESUMO

A criptococose é descrita como uma micose causada por um fungo de caráter oportunista. A sua ocorrência em seres humanos está diretamente relacionada com o estado imunológico do hospedeiro, sendo em imunodeprimidos a maior ocorrência. Em alguns casos, porém pode ser encontrada em indivíduos imunocompetentes. O objetivo deste trabalho foi evidenciar as diversas formas clínicas que podem estar presentes na Criptococose, tanto em seres humanos como nos animais. Nos animais diversas espécies são acometidas por esta enfermidade, e em cada uma ela apresenta uma forma de infecção. Conhecida por vários sinônimos como Torulose, Blastomicose Européia ou Doença de Busse-Buschke, caracteriza-se como uma micose sistêmica decorrente da infecção causada pelo fungo *Criptococcus neoformans*. O *C. neoformans* é uma levedura capsulada, classificada em duas variedades: neoformans (sorotipos A, D e AD) e a variedade gattii (sorotipos B e C). O patógeno possui distribuição cosmopolita, sendo encontrado nas fezes de pombos (*Columbia livia*) e na árvore eucalípito (*Eucalyptus calmadulensis*). A infecção ocorre pela inalação de esporos fúngicos, frequentemente presentes em detritos dos pombos. Diversos órgãos e tecidos podem ser afetados, sendo a resposta tecidual à presença do *C. neoformans* extremamente variável. Nos humanos, na maioria dos casos, caracteriza-se pelo acometimento pulmonar e neurológico. Nos animais, pode haver comprometimento respiratório, oftálmico e cutâneo.

Palavras-Chave: Criptococose. Aspectos clínicos *C. neoformans*.

ABSTRACT

Cryptococcosis is described as a fungal infection caused by a fungus opportunistic character. Its occurrence in humans is directly related to the immune status of the host being compromised in a higher occurrence. In some cases, but can be found in immunocompetent individuals. The objective was to highlight the different clinical forms that can be present in cryptococcosis, both in humans and in animals. Nos several species are affected by this disease, and in each she has a form of infection. Known by various names, such as torulose, European Blastomycosis or disease Busse-Buschke, characterized as a systemic mycosis due to infection caused by the fungus *Cryptococcus neoformans*. *C. neoformans* is an encapsulated yeast, classified in two varieties: neoformans (serotypes A, D and AD) and the variety gattii (serotypes B and C). The pathogen has a cosmopolitan distribution, being found in the feces of pigeons (*Columbia livia*) and tree eucalyptus tree (*Eucalyptus calmadulensis*). Infection occurs by inhalation of fungal spores, often present in the pigeon debris. Several organs and tissues can be affected, and the tissue response to the presence of *C. neoformans* extremely variable. In humans, in most cases, is characterized by pulmonary and neurological. In animals, there may be respiratory, ophthalmic and skin.

Key-words: Cryptococcosis. C. Clinical Aspects neoformans

INTRODUÇÃO

As doenças fúngicas, também conhecidas como micoses, resultam da invasão dos tecidos por fungos e podem ser convenientemente classificadas de acordo com o local da lesão. Existem micoses superficiais, subcutâneas e sistêmicas. As superficiais são classificadas como dermatofitoses, localizam-se geralmente em estruturas queratinizadas, como pele, pêlos e unhas. As micoses subcutâneas são localizadas na derme e tecidos subcutâneos, e as micoses sistêmicas encontradas no trato digestivo e respiratório. A criptococose classifica-se como uma micose sistêmica, subaguda a crônica (SANT'ANA et al., 1999).

Existem controvérsias entre alguns autores sobre o seu caráter zoonótico. Alguns afirmam ser a criptococose uma zoonose oportunista (MARCASSO et al., 2005), enquanto outros afirmam que a transmissão entre animais e o homem não foi comprovada (PEREIRA e COUTINHO, 2003; NELSON e COUTO, 2001).

A criptococose é adquirida pela inalação dos esporos produzidos pelo *Cryptococcus neoformans*, frequentemente encontrado na natureza (KWON-CHUNG et al., 1982). A principal fonte ambiental do *C. neoformans* var. *neoformans* tem sido relacionada a excrementos de pássaros (KWON-CHUNG et al., 1984; BENNETT et al., 1977), no entanto, também foram encontrados em frutas, vegetais e madeira (LAZERA et al., 1996).

Com o passar do tempo a criptococose acontecia mundialmente, em associação a linfomas, ao uso de corticóides, diabetes mellitus, drogas imunossupressoras e tumores, sendo seu agente mais comum o *C. neoformans* var. *neoformans* sorotipo A. Este foi facilmente isolado em ambientes onde o habitat era das aves; por outro lado a infecção também ocorreu em áreas subtropicais e tropicais em indivíduos normais sem evidência de imunossupressão, apresentando somente como causa primária uma micose, causada por *C. neoformans* var. *gattii*, principalmente pelo sorotipo B (KWON-GHUNG & BENNETT, 1984).

Em gatos domésticos, ela foi descrita pela primeira vez por Cruz em 1971. Relatada como uma enfermidade rara, porém importante em humanos, felinos, caprinos, eqüinos, bovinos e caninos, como também em animais silvestres (MALIK et al., 2002). A infecção do *C. neoformans* é fundamentalmente decorrente de uma

infecção oportunista, freqüente em pacientes imunodeprimidos, portador de alguma doença de base (LACAZ et al., 2002).

OBJETIVO

O objetivo do trabalho consiste em evidenciar as diversas formas clínicas que podem estar presentes na Criptococose, doença fúngica que acomete o homem e animais.

DESENVOLVIMENTO

O habitat do *C. neoformans* geralmente em ambientes onde são encontrados legumes em decomposição; no chão, em fezes de pássaros e de morcegos, tanto em áreas urbanas como em rurais no Brasil (CALVO et al., 1990), como demonstra a tabela 1.

Tabela 1. A tabela demonstra as diferenças nas duas variedades do *C. neoformans* var. *neoformans* e *gattii*, conforme; o habitat, região, habitat do afetado e estado imunológico do hospedeiro.

<i>Cryptococcus neoformans</i>				
Variedade	Habitat	Região	Habitat do afetado	Individuo
<i>Neoformans</i>	fezes aves e pombos	tropical	area urbana	imunocomprometido
<i>Gattii</i>	arvores, eucalipto e morcegos	tropical e semitropical	area rural	imunocompetente

O estabelecimento de um quadro clínico e disseminação da infecção têm uma estreita relação com a imunidade do hospedeiro. Onde na maioria das infecções fúngicas a imunidade celular é preponderante (LARSSON et al., 2003).

No entanto, Medeiros Ribeiro et al. (2006) evidenciaram o tipo D em eucaliptos no sul do Brasil, mostrando mais uma fonte de infecção de grande potencial desta enfermidade, pois um cão analisado era residente em área rural e próximo a uma plantação desta árvore. O cão labrador, macho, com um ano de idade, apresentava sinais clínicos; de estupor, depressão, hiporexia e uma massa cervical delimitada entre os dois linfonodos submandibulares.

A cápsula de *C. neoformans* é um importante fator de virulência, onde seus componentes capsulares são associados à diminuição da migração de leucócitos aos sítios da lesão contribuindo para a disseminação hematogênica (STEENBERGEN & CASADEVALL, 2003).

Nas regiões sul e sudeste do Brasil, predomina-se criptococose associada a Aids (síndrome da imunodeficiência adquirida), em homens, causada pela *var. neoformans* (OLIVEIRA-NETO et al., 1993; ROZEMBAUM & GONÇALVES, 1994; PINTO JUNIOR, 2003; IGREJA et al., 2004). Já sobre a *var. gattii*, observa-se uma ocorrência em climas temperados, onde apresenta-se de forma epidêmica, com manifestações pulmonares e do SNC (sistema nervoso central), descritas em Vancouver, Canadá (HANG et al., 2004).

Entretanto nas regiões norte e nordeste do Brasil a criptococose ocorre em indivíduos sem evidência de imunossupressão, tanto no sexo masculino quanto no feminino, causados pela *var. gattii*, comportando-se como endemia regional. Nos nativos desta região se destaca o aparecimento de meningoencefalite criptocócica, incluindo jovens e crianças, com elevada morbidade e letalidade (37 a 49%) (CAVALCANTI 1995, CORREA et al., 1999; DARZÉ et al., 2000; SANTOS, 2000; MARTINS 2003; NISHIKAWA et al., 2003).

Nos seres humanos e nos animais as causas imunossupressoras se diferem, sendo que no homem elas decorrem de infecções virais, sarcoidose, neoplasias linforreticulares e hiperadrenocorticismos iatrogênicos, estando entre 5 a 10% dos casos, pacientes HIV positivos, onde nestes desenvolve um quadro de criptococose (JACOBS et al., 1998). Nos animais, além do quadro de imunossupressão iatrogênica (glicocorticóides), a imunossupressão ocorre na presença de infecções virais como FeLV (leucemia viral felina) e FIV (imunodeficiência viral felina) ou riquetioses (Erliquiose canina) e crônicas como Diabetes mellitus e neoplasias (GROSS et al., 1992). As lesões cutâneas representam 20% dos casos, apresentando-se como erosões e úlceras (nasais, linguais, palatinas, gengivais, labiais, podais e no leito ungueal) (SCOTT et al., 1995; 2001), Tabela 2.

Tabela 2. Demonstra as diferenças de etiologias e conseqüências na ocorrência da Criptococose no homem e nos animais.

Diferenças de Causas e Conseqüências nos Seres Humanos e Animais		
Fatores	Homem	Animais
Causas	Infecções virais Sarcoidose Neoplasias linforreticulares Hiperadrenocorticismos 5 - 10 % HIV positivos	Imunossupressão iatrogênica Erliquiose Diabete melitus Neoplasias
Conseqüência	2,9 a 13,3 % mortalidade HIV positivos	50 - 80 % casuística neurológica 50% sistema respiratorio 20 % lesões erosivas

A criptococose atinge especialmente cães e gatos (MALIK et al., 1997; LARSSON et al., 2003), como também animais silvestres e seres humanos (PEREIRA e COUTINHO, 2003; HONSHO et al., 2003; TABOADA, 2004). Esta enfermidade ocorre mais comumente em gatos do que em cães, ao contrário de outras moléstias micóticas sistêmicas (BARSANTI, 1984).

A principal forma de instalação é por via respiratória tanto nos seres humanos como nos animais. Os sinais clínicos são variáveis conforme os órgãos acometidos e as lesões causadas (CORREA et al., 1992). A levedura pertencente ao *C. neoformans*, ao penetrar o organismo pode ficar retida nas cavidades nasais, enquanto outras serem depositadas nos pulmões (QUINN et al., 2005). Ao inalar o agente que pode encontrar-se na forma de esporos capsulados ou leveduras capsuladas a disseminação ocorre por via hematogena posterior ou linfática, como demonstra a Figura 1, logo abaixo (BAGA 1990; GROGAN et al., 1997; JACOBS et al., 1998; NELSON & COUTO 1998; MALIK et al., 1999).

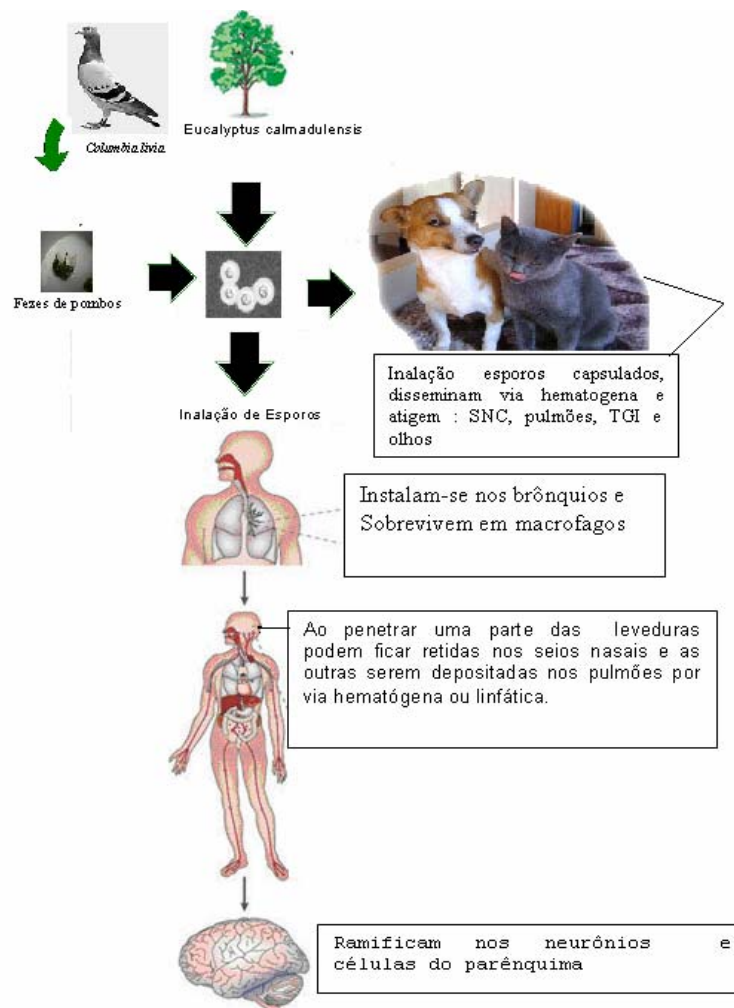


Figura 1. O esquema acima demonstra o ciclo do *C. neoformans*, desde sua penetração no organismo até a instalação em órgãos, enfatizando as consequências por ele causadas. Retirado de Deciphering the Model Pathogenic Fungus *Cryptococcus neoformans*, Nature Reviews Microbiology 3, 754-754 (October 2005).

Em seres humanos a evolução da infecção dá-se através do acometimento das meninges, pele, rins, e outros órgãos (MENEZES et al., 2000). Tendo como manifestação freqüente febre, e após o acometimento (SNC), a cefaléia, vômitos e diminuição da consciência (SUGAR et al., 1991), relatos em 50% dos casos.

Na espécie felina a infecção dá-se via respiratória iniciando com uma rinite. Já na espécie canina o envolvimento é mais intenso atingindo o SNC e os olhos, sendo um achado característico (SMITH 1994; JACOBS et al., 1998; SHERDING,1998; MALIK et al., 1999).

A resposta tecidual à presença de *C. neoformans* nos seres humanos é extremamente variável. Em indivíduos imunossuprimidos (AIDS), a reação inflamatória pode estar ausente. Nos pacientes com imunossupressão grave, a infecção pode se disseminar pela pele, órgãos parenquimatosos e ossos. Nos indivíduos imunocompetentes ou com o processo crônico, o fungo induz uma reação granulomatosa composta por macrófagos, linfócitos e células gigantes multinucleadas (SAMUELSON, 1999). Em quase 50% dos casos de AIDS em humanos a disseminação do *C. neoformans* é hematogênica do apresentando lesões na pele, caracterizadas por pápulas, pústulas, abscessos e ulcerações, como demonstra a Figura 2.

Nos animais, a resposta celular marcada não é um fato típico, geralmente apresenta poucos macrófagos, linfócitos e plasmócitos (CHO et al., 1986; DUNGWORTH, 1993; RYAN & WYAND, 1981). Já as lesões pulmonares geralmente contem células gigantes multinucleadas (DUNGWORTH, 1993; STECKEL et al., 1982) e células epitelióides (DUNGWORTH, 1993).



Figura 2. Fotografia das lesões causadas pela criptococose, em humanos portadores de HIV, as setas indicam as vesículas e bolhas, encontradas nestes casos. Fonte (www.mdconsult.com, Cryptococcus or Criptomocose)

Na síndrome respiratória os sinais clínicos em geral são marcados por estertores respiratórios, corrimento nasal mucopurulento, seroso ou sanguinolento, dispnéia inspiratória e espirros. Nos felinos, observa-se a formação de massas firmes ou pólipos no tecido subcutâneo, principalmente na região nasal, caracterizando o “nariz de palhaço”. Em cães é prevalente a presença de tosse. (PEREIRA e COUTINHO, 2003; MARCASSO et al., 2005). Alguns trabalhos relatam a presença de lesões nódulo-ulcerativas no espelho nasal, demonstra a Figura 3.

Na espécie canina não foi detectada nenhuma manifestação neurológica, como geralmente é citada frequentemente entre 50 e 80 % da casuística, e muito menos como na maioria dos casos 50% do sistema respiratório (ETTINGER & FELDMAN, 2000).

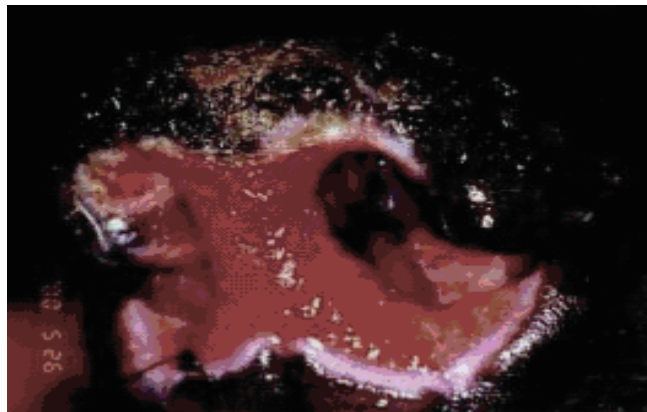


Figura 3. Lesão ulcerativa do espelho nasal (pre-terapia). Cão pastor alemão com 24 meses. (LARSSON et al., 2003).

O diagnóstico tanto em seres humanos, como nos animais pode ser feito através do histórico, anamnese, exame clínicos e complementares obtidos por amostras de material orgânico e suspeito como exsudatos, líquido, sangue, lavado bronquioalveolar e aspirados de medula óssea, glândulas ou neoplasias, aspirados teciduais, humor aquoso, fragmentos de biópsia (LARSSON et al., 2003).

O exame histológico pode ser feito por amostras de tecidos, e podem ser corados pelo PAS (ácido periódico Schiff), azul alciano metenamina argêntica, Masson-Fontana e pelo eletivo Mucicarmin de Mayer Wright, Gram, tinta-da-china. O fungo pode ser isolado e identificado a partir de amostras de líquido (CORRÊA et al., 2002), o meio de cultura mais utilizado é o agar Sabourand (MEDLAU & BARSANTI, 1990; SHERDING & BICHARD, 1998 E WILLESENSE, 1998).

O exame sorológico é realizado pela aglutinação em partículas de látex, ELISA (soro, urina ou líquido), evidenciando o antígeno capsular.

O isolamento fúngico é realizado a partir de exsudato, líquido, líquido sinovial, amostras teciduais semeadas nos meios clássicos (LARSSON et al., 2003).

O diagnóstico diferencial deve constar com patologias com o mesmo quadro clínico, sejam infecciosas ou inflamatórias, como: encefalite viral (cinomose), encefalite bacteriana, meningoencefalite protozoária (toxocoplasmose, neospora, hepatozoose) e rickettsia, meningoencefalite granulomatosa, neoplasias (MARCASSO et al., 2005).

CONCLUSÃO

Apesar de se tratar de uma enfermidade rara e pouco conhecida, a criptococose é uma doença potencialmente fatal, principalmente para os hospedeiros imunocomprometidos, sejam pessoas ou animais. Como existem diversas fontes de infecção, estudos sobre a doença e sobre o agente etiológico são indispensáveis, facilitando assim medidas preventivas, bem como diagnóstico precoce dessa enfermidade.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BAGA, W.L., FURGÃO RENSBURG, I.B., HENTON, M. M. Systemic cryptococcosis in a cat. J. South Afr. Vet. Assoc., v.61, p.71-75, 1990.
2. BARSANTI, J.A. *Cryptococcosis*. In: GREENE, C.E. (Ed.). Clinical microbiology and infectious disease of the dog and cat. Philadelphia: W.B. Saunders, 1984. 700p.
3. BENNETT, J.E., KWON-CHUNG, K.J., HOWARD, D.H. Epidemiologic differences among serotypes of *Cryptococcus neoformans*. Am J Epidemiol 1977; 105: 582-6.
4. CALVO, B.M., FISCHMAN, O., PIGNATARI, A., DEL BIANCO, R. & ZAROR, L. Variedades y serotipos de *Cryptococcus neoformans* en pacientes con SIDA y neurocriptococcosis en São Paulo, Brasil. Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo, 32: 480-482, 1990.
5. CAVALCANTI, M.A.S. 1995. Criptococose e seu Agente no Meio Norte, Estados do Piauí e Maranhão, Brasil, Tese de Doutorado, Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro.

6. CHO, D.Y. Cerebral cryptococcosis in a horse. *Vet. Pathol.*, v.23, p.207-209, 1986.
7. CORRÊA, M.P.C.S., OLIVEIRA, E.C., DUARTE, R.R.B.S., PARDAL, P.P.O., OLIVEIRA, F.M., SEVERO, L.C. 1999. Criptococose em crianças no estado do Pará, Brasil. *Rev. Soc. Bras. Méd. Trop.* 32: 505-508.
8. CORRÊA, W.M., CORREA, C.N.M. *Enfermidades Infecciosas dos Mamíferos Domésticos*, 2. ed., p. 451-453, Rio de Janeiro: Nedsj, 1992.
9. CORRÊA M.P.S.C., SEVERO L.C., OLIVEIRA F.M., Iron & Londero A.T. 2002. The spectrum of computerized tomography (CT) findings in central nervous system (CNS) infection due to *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* in immunocompetent children. *Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo*, 44(5):283-287.
10. DARZÉ, C., LUCENA, R., GOMES, I. MELO, A. 2000. Características clínicas e laboratoriais de 104 casos de meningite criptocócica. *Rev Soc Bras Med Trop* 33: 21-26.
11. DUNGWORTH, D.L. The respiratory system. In: JUBB, K.V.F. *Pathology of domestic animals*. 4.ed. San Diego: Academic, 1993. 747p., v.2, Cap.6, p. 667-668.
12. ETTINGER, S.J. & FELDMAN, E.C. *Textbook of veterinary internal medicine – diseases of the dog and cat*. 5.ed. Philadelphia: Saunders, 2000. p. 468-471; p.984-986.
13. GROGAN, S.G. & HART, B.D. Feline cryptococcosis: a retrospective evaluation. *Am. Anim. Hosp. Assoc.*, v.33, p. 118-122, 1997.
14. GROSS, T.E. & IHRKE, P.J. Infectious modular and diffuse granulomatous and pygranulomatous diseases of dermis. In: GROSS, T.E.; IHRKE, P.J.; WALDER, E.J. (Ed.). *Veterinary dermatopathology*. St. Louis: Mosby, 1992. p.177-178.
15. HANG, I.M., MAGUIRE, J.Á., DOYLE, P., FYFE, M., ROSCOE, D.L. 2004. *Cryptococcus neoformans* infections at Vancouver Hospital and Health Sciences Centre (1997 – 2002): epidemiology, microbiology and histopathology. *J.Med. Microbiol.* 53: 935 – 940.
16. HONSHO, C.S., MINE, S.Y., ORIÁ, A.P., BENATO, N., CAMACHO, A.A., ALESSI, A.C. & LAUS, J.L. 2003. Generalized systemic *cryptococcosis* in a dog after immunosuppressive corticotherapy. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.*, 55(2):155-159.
17. IGREJA, R.P., LAZERÁ, M.S., WANKE, B., GUTIERREZ GALHARDO, M.C., KIDD, E., MEYER, W. 2004. Molecular epidemiology of *Cryptococcus neoformans* isolates from AIDS patients of the Brazilian city, Rio de Janeiro. *Med. Mycol.* 42:229-238.

18. JACOBS, G.J. & MEDLEAU, L. Cryptococcosis. In: GREENE, C.E. Infectious diseases of the dog and cat. 2.ed. Philadelphia: Saunders, 1998.p.383-390.
19. KWON-CHUNG, K.J., POLACHECK, I., BENNETT, J.E. Improved diagnostic medium for separation of *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* (Serotypes A and D) and *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* (Serotypes B and C). *J.Clin. Microbiol.*, 1982; 15: 535-37.
20. KWON-CHUNG, K.J. & BENNETT, J.E. 1992. Cryptococcosis. In *Medical Mycology*, Lea & Febiger, Philadelphia, p. 392-446.
21. KWON-CHUNG, K.J. & BENNETT, J.E. Epidemiologic differences between the varieties of *Cryptococcus neoformans*. *Am. J. Epidemiol.*, 1984; 120: 123-130.
22. LACAZ, C.S., HEINS-VACCARI, E.M., HERNÁNDEZ-ARRIAGADA, G.L. Primary cutaneous *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* serotype B, in a immunocompetent patient. *Rev. Inst. Med. Trop., S. Paulo*, 44: 225-228, 2002.
23. LARSSON, C.E., OTSUKA, M., MICHALANY, N.S., BARROA, P.S.M., GAMBALE, W. & SAFATLE, A.M.V. 2003. Canine ocular cryptococcosis: a case report. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.*, 55(5):533-538.
24. LAZERA, M.S., PIRES, F.D.A., CAMILO-COURA, L. Natural habitat of *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* in decaying wood forming hollows in living trees. *J Med Vet Mycol.*, 1996; 34: 127-131.
25. MALIK, R., WIGNEY, D.I., MUIR, D.B. & Love, D.N. 1997. Asymptomatic carriage of *Cryptococcus neoformans* in the nasal cavity of dogs and cats. *J. Med. Vet. Mycol.*, 35(1):25-31.
26. MALIK, R., HUNT, G.B., BELLENGER, C.R. Intra abdominal cryptococcosis in two dogs. *J. Small Anim. Pract.*, v. 40, p. 387-391, 1999.
27. MALIK, R. Cryptococcosis in ferrets: a diverse spectrum of clinical disease. *Australian Veterinary Journal*, v.80, n.12, p.749-755, 2002.
28. MARCASSO R.A., SIERRA S., ARIAS M.V.B., BRACARENSE A.P.F.R.L., YAMAMURA A.A.M., BIASI F., LOPES B.A., AMUDE A.M. & CORTÊZ D.E.A. 2005. Criptococose no sistema nervosa de cães – relato de três casos. *Semina: Ciências Agrárias*, 26(2):229-238.
29. MARTINS, L.M.S. 2003. Epidemiologia da Criptococose em Crianças e Adultos Jovens e Diversidade de *Cryptococcus neoformans* no Meio Norte do Brasil, Tese de Mestrado, Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro.

30. MARCASSO, R.A., SIERRA, S., ARIAS, M.V.B., BRACARENSE, A.P.F.R.L., YAMAMURA, A.A.M., BIASI, F., LOPES, B.A., AMUDE, A.M. & Cortez, D.E.A. 2005. Criptococose no sistema nervoso de cães - relato de três casos. *Semina: Ciências Agrárias*, 26(2):229-238.
31. MEDEIROS RIBEIRO, A. Isolation of *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* serotype D from eucalypts in south Brasil. *Medical Mycology*, v.44, n.8, p.707-713, 2006.
32. MEDLEAU, L., BARSANTI, J.A. Cryptococcosis. In: GREENE, C.E. Infectious disease of the American Veterinary Medical Association, v.191, n.6, p. 697-698, 1997.
33. MENEZES, E.A., MONTEIRO, M.N.R., ANGELO, M.R.F., SANTOS, C.D. *Cryptococcus neoformans* causing meningites in AIDS patients. Hospital de São José, análise de 54 amostras de liquido cerebrospinal de 1 a 31/01/2000. Fortaleza: CE, p. 1-4.
34. NELSON, R.W., COUTO, C.G., Polysystemic mycotic diseases. In: NELSON, R.W. & COUTO, C.G. Small animal internal medicine. 2 ed. Missouri: Mosby, 1998. p.1302-1305.
35. NELSON, R.W. & Couto C.G. 2001. Doenças micóticas polissistêmicas, p.1023-1030. In: NELSON R.W. & COUTO C.G. (eds.). Medicina Interna de Pequenos Animais. 2 ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro.
36. OLIVEIRA-NETO, I.C., MACHADO, C.C., WAGNER, M.B., SEVERO, L.C. 1993. Meio século de Criptococose no Brasil: revisão de 308 casos (1941-1992). *Ambito Hospitalar (Infectologia)* 7: 5-16.
37. PEREIRA, A.P.C. & Coutinho, S.D.A. 2003. Criptococose em cães e gatos – revisão. *Rev. Clin. Vet.*, 8 (45): 24-32p.
38. PINTO JUNIOR, V.L. 2003. Criptococose Associada a AIDS. Análise da Casuística do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas-Fiocruz entre 1987 e 2002. Tese de Mestrado, Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro.
39. QUINN, J., MARKEY, B.K., CARTER, M.E., DONNELLY, W.J., LEONARD, F.C. *Microbiologia Veterinaria e Doenças Infecciosas*, v.2, p.235-239, Porto Alegre: Artmed, 2005.
40. RYAN, M.J. & WYAND, D.S. *Cryptococcus* as a cause of neonatal pneumonia and abortion in two horses. *Vet Pathol*, v..18, p. 270-272, 1981.

41. ROZENBAUM, R. & GONÇALVES, A.J. Clinical epidemiological study of 171 cases of cryptococcosis. *Clin. infect. Dis.*, 18: 369-380, 1994.
42. SAMUELSON, J. Infectious disease. In: COTRAN, R.S. & Robbins. *Pathological basis of disease*. 6.ed. Philadelphia: Saunders, 1999. Cap.9, p.379 -380.
43. SANT´ANA, J.F., MAIA, F.C.L., GOMES FILHO, J.B., SILVEIRA, A.B. & SILVA, V.R. 1999. Criptococose em felino. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.*, 51(4):333-334.
44. SANTOS, L.O. Criptococose no Estado do Amazonas: Estudo de 75 casos Diagnosticados na Fundação de Medicina Tropical/FMT/IMTM (1988-1998), Tese de Mestrado, Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro,2000.
45. SMITH, R.I.E. Cryptococcosis in a english springer spaniel present as exophthalmos. *Aust. Vet. Pract.*, v.24, p.140-146, 1994.
46. STEENBERGEN, J.N., CASADEVALL, A. 2003. The origin and maintenance of virulence for the humam pathogenic fungus *Cryptococcus neoformans*. *Mycopathol Mycol Appl* 19: 143-145.
47. SCOTT, D.W., MILLER Jr., W.H., GRIFFIN, C.E. Muller and Kirk´s Small animal dermatology. 6.ed. Philadelphia: Saunders, 2001. p.395-400.
48. SCOTT, D.W.; MILLER Jr., W.H.; GRIFFIN, C.E. Muller and kirk´s small animal dermatology. 5.ed. Philadelphia: Saunders, 1995. Subcutaneous mycoses-cryptococcosis.p.373-78.
49. SHERDING, R.G. Micoses Sistêmicas. In:BIRCHARD, S.J. & SHERDING, R.G. Manual saunders. Clinica da pequenos animais. São Paulo: Roca Ltda, 1998. p.148-156.
50. SHERDING, R.G., BICHARD, S.J. Manual Saunders clinica de pequenos animais. São Paulo, Roca, 1998. 1591p.p.152.
51. STECKEL, R.R. et al. Antermortem diagnosis and treatment of crytococcal meningitis in a horse. *J Am Vet Med Assoc*, v.180, p.1085 - 1089, 1982.
52. SUGAR, A.M. Overview: cryptococcosis in the patient with AIDS. *Mycopathologia* 114:153-157,1991.
53. TABOADA J. 2004. Micoses Sistêmicas, p.478-503. In: Ettinger S.J. & Feldman E.C. (eds.). *Tratado de Medicina Interna Veterinária: doenças do cão e do gato*. 5. ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro.
54. WILLENSE, T. Doenças Fungicas. *Dermatologia de cães e gatos*. 2.ed. São Paulo: Manoele, 1998, 143p.p.26.

