

CRIOCOCOSE EM GATOS

CRIOCOCOSIS IN CATS

Gilson Luiz Borges Corrêa¹

- REVISÃO BIBLIOGRÁFICA -

RESUMO

A criptococose é uma enfermidade micótica, causada pela levedura denominada *Cryptococcus neoformans*, que tem distribuição cosmopolita. O agente etiológico já foi isolado de diversos materiais, incluindo: frutas, amostras de solo, fezes de aves principalmente de pombos. Apesar de ser encontrado como saprófita na natureza, o *Cryptococcus neoformans* pode produzir doença no homem e várias espécies de animais domésticos ou silvestres. Em gatos, essa levedura pode ser encontrada provocando infecções, especialmente nos pulmões, sistema nervoso central, região facial ou se manifestar de forma generalizada. A doença nos gatos, pode produzir sinais clínicos semelhantes aos de outras enfermidades necessitando, portanto, de uma definição diagnóstica rápida e precisa, proporcionando desse modo ao clínico, a escolha do tratamento antifúngico mais adequado.

Palavras-chave: *Cryptococcus neoformans*, criptococose, gatos, revisão.

SUMMARY

Cryptococcosis is a micotic disease caused by a yeast known as *Cryptococcus neoformans*, which has a worldwide distribution. The etiologic agent

has been isolated from different materials, included fruits, soil, and bird feces, specially pigeons feces. *Cryptococcus neoformans* is normally saprophytic, but in some circumstances can produce disease in man and other domestic and wild animals. In cats this yeast cause infection in the lungs, central nervous system, facial regions and also occur as a generalized disease. Cryptococcosis in cats appears to be clinically similar to other diseases. Due to this fact the disease needs to be rapidly and precisely diagnosed so the clinician can use the most adequated treatment.

Key words: *Cryptococcus neoformans*, cryptococosis, cats, review.

INTRODUÇÃO

Entre as diversas doenças causadas por microorganismos em gatos, encontram-se as provocadas por fungos. Segundo LACAZ et al. (1984) a criptococose é uma infecção de evolução geralmente grave, determinada por uma levedura capsulada, o *Cryptococcus neoformans*. É uma doença micótica com distribuição cosmopolita, atingindo o homem e uma ampla variedade de animais (PAL, 1991). Dentre as infecções fúngicas sistêmicas em gatos domésticos, a criptococose tem sido a mais freqüentemente reconhecida (MADEWELL et al., 1979).

¹Médico Veterinário, Professor Assistente, PUC/RS, Campus II. 97500-970 Uruguaiana, RS.

O objetivo desta revisão é destacar os principais aspectos epidemiológicos, clínicos e de tratamento dessa importante doença. Métodos de diagnóstico também serão abordados, visto que as drogas antifúngicas fazem parte de um grupo terapêutico especial, necessitando para efetiva utilização, uma definição diagnóstica precisa.

ETIOLOGIA

A criptococose, também conhecida como torulose, é causada por uma levedura denominada *Cryptococcus neoformans*, que antigamente foi chamada *Torula histolytica*. É um fungo arredondado, não esporulante, que se reproduz por brotamento simples; não fermentante, que tanto em tecidos quanto em culturas, apresenta cápsula de natureza mucopolissacarídea que lhe confere aspecto pegajoso adquirido pelas colônias. A identificação do *Cryptococcus neoformans* baseia-se nos seguintes critérios: 1) teste de urease positivo; 2) crescimento a 37 °C; 3) teste de assimilação = negativo para KNO₃ e lactose; positivo para glucose, galactose, maltose e sacarose; 4) patogenicidade para camundongo = é a única espécie da família Cryptococci patogênica para o camundongo, sendo que a inoculação pode ser intraperitonal ou intracerebral (LEVI, 1978).

Em caldo extrato de malte, após três dias a 25 °C, as células de *Cryptococcus neoformans* são geralmente esféricas ou globosas, medindo de 3 a 8µm, isoladas, em pares ou pequenos grupos. O brotamento pode ser único ou duplo, em qualquer ponto da célula-mãe. Uma variação no diâmetro das células fúngicas permite encontrar leveduras com até 20µm (JUBB & KENNEDY, 1970; LACAZ et al., 1984).

A criptococose é provocada por duas variedades de *Cryptococcus*: a primeira é o *Cryptococcus neoformans* variedade *neoformans*, cuja forma sexuada é denominada *Filobasidiella neoformans* variedade *neoformans*; uma segunda, é conhecida como *Cryptococcus neoformans* variedade *gattii*, com estágio teleomorfo denominado *Filobasidiella neoformans* variedade *bacillispora*. Estudos recentes têm demonstrado, que o *Cryptococcus neoformans* variedade *gattii* está relacionado ecologicamente com a presença de plantas hospedeiras, particularmente eucaliptos (*Eucalyptus camaldulensis*) (ELLIS & PFEIFFER, 1990).

EPIDEMIOLOGIA

Cryptococcus neoformans está amplamente distribuído na natureza de forma saprófita, ou provocando infecções em várias espécies de animais e no homem (BARRON, 1955).

Segundo KAPLAN (1973) a contaminação no meio ambiente é considerada como uma importante fonte de infecção de *Cryptococcus neoformans*. O agente etiológico foi inicialmente isolado de frutas, que estavam deterioradas. Também do solo, no leite de vacas com mastite criptocócica, de fezes de animais como morcegos, aves, principalmente pombos. Estima-se que um grama de fezes ressecadas de pombo contém aproximadamente 50 milhões de células desse fungo. Essas dejeções servem como meio natural seletivo, visto que o *Cryptococcus neoformans* utiliza seu elevado conteúdo de creatinina como fonte de nitrogênio. Contudo, as aves são altamente resistentes à infecção por *Cryptococcus*, enquanto a maioria dos animais de laboratório são suscetíveis (DAVIS et al., 1973; LEVI, 1978; KIRK, 1984).

Verificando a ocorrência de *Cryptococcus neoformans* em amostras de vegetais e frutas, PAL & MEHROTRA (1985) observaram a baixa associação dessa levedura, com esses substratos.

De acordo com Littman & Zimmerman apud CLARK & ROUBIN (1970), *Cryptococcus neoformans* pode penetrar no corpo do animal via pulmões ou através de lesões na pele ou membranas mucosas.

Entre os pequenos animais, os gatos são mais freqüentemente afetados com a infecção criptocócica (HOWLETT et al., 1973), apesar que os dados precisos da ocorrência da enfermidade em animais domésticos são desconhecidos, devido provavelmente, aos casos que não são diagnosticados ou relatados (WEIR et al., 1979). Apesar do *Cryptococcus neoformans* ser encontrado comumente na natureza, a incidência da doença parece ser baixa, sugerindo que o organismo é oportunista (MEDLEAU, 1990).

Doenças debilitantes, como ataques periódicos de anemia infecciosa felina, foram sugeridos como fatores predisponentes para a instalação de meningite criptocócica (JOHNSTON & LAVERS, 1963).

A amiloidose generalizada em gatos, que é apontada como tendo alta correlação com a hipervitaminose A, pode ocasionar desordem no Sistema Retículo Endotelial (CLARK & SEAWRIGHT, 1968, 1969) e esses distúrbios metabólicos também relacionam-se como predisponentes para a infecção por *Cryptococcus neoformans* (CLARK & ROUBIN, 1970).

Uma grande percentagem de gatos afetados por criptococose, apresentam reação positiva para o vírus da leucemia felina (SCOTT, 1980); esse vírus e o da imunodeficiência felina, podem aumentar a suscetibilidade desses animais, porque possuem propriedades imunossupressoras (EMMS, 1987; MEDLEAU, 1990).

Convém registrar ainda, que as infecções por *Cryptococcus neoformans* podem ocorrer com freqüência após um estado de imunossupressão, que

surge no seguimento de antibioticoterapias ou corticoterapias prolongadas (GONÇALVES et al., 1990, 1991).

A transmissão dessa doença entre animais da mesma espécie, ou de espécies diferentes, não tem sido relatada; porém, tal fato não exclui a possibilidade de um animal infectado, vir a constituir um perigo para Saúde Pública (BARRET & SCOTT, 1975; LEVI, 1978; GONÇALVES et al., 1990/1991).

PATOGENIA, SINAIS CLÍNICOS E LESÕES

As manifestações clínicas de criptococose dependem amplamente do sistema orgânico envolvido. A infecção é geralmente crônica, com um ou mais dos seguintes sistemas orgânicos afetados: respiratório, cutâneo, ocular e Sistema Nervoso Central (SNC). Sinais clínicos não específicos, como inapetência, perda de peso, depressão, também podem ser observados (MEDLEAU, 1990); assim, os sítios mais comuns das lesões são: os pulmões, o SNC e a região facial, especialmente nas áreas nasal, oral; também a área retrofaringeana (CAMPBELL et al., 1970). Os linfonodos regionais podem estar envolvidos (HOWLETT et al., 1973).

Sistema respiratório

Os sinais clínicos incluem: espirros, descarga nasal unilateral ou bilateral sero sanguinolenta a mucopurulenta e dificuldade respiratória. Em alguns casos, uma massa granulomatosa, como um pólipó é visível em uma ou ambas as narinas, mas com raro envolvimento pulmonar (PALUMBO & PERRIS, 1975; MEDLEAU, 1990).

Pele e anexos

As alterações cutâneas, podem ser únicas ou múltiplas e envolvem a cabeça, ou a superfície corporal do animal (MEDLEAU, 1990). São observadas pápulas salientes e eritematosas, que tendem a ulcerar na superfície dorsal nasal; crostas, com diâmetro variável de 0,5cm a 2cm e nódulos cutâneos distribuídos pelo tronco corporal, membros, cabeça, pescoço e cauda. Os nódulos apresentam-se salientes, bem circunscritos e firmes, medindo de 2mm a 5cm de diâmetro, podendo formar-se sobre esses nódulos, áreas alopecias e úlceras (MEDLEAU et al., 1985).

Alterações oculares

Diversas são as estruturas afetadas por ação do *Cryptococcus neoformans*. O envolvimento da câmara posterior do olho, por extensão direta de infecção criptocócica, através do nervo óptico, já foi relatado (CLARK & ROUBIN, 1970).

Através de exame oftalmoscópico intraocular em gatos, é possível observar: retinítes, corioretinítes granulomatosas, cistos exsudativos, destacamento da

retina e uveíte anterior. Essas alterações podem ocorrer concomitantemente com envolvimento cutâneo, de linfonodos e do sistema respiratório, em gatos com criptococose (FISCHER, 1971; DYE & CAMPBELL, 1988; SWANSON, 1990; HAMILTON et al., 1991).

Sistema nervoso central

É importante destacar, que *Cryptococcus neoformans* é uma levedura que possui tropismo e seletiva capacidade de infectar o SNC em animais (BARRON, 1955; ANANDI et al., 1991).

Durante relato de um caso de meningite criptocócica em gato (JOHNSTON & LAVERS, 1963), foram observados os seguintes sinais clínicos: extrema depressão, anorexia, palidez de membranas mucosas; o animal assumiu postura encolhida, comprimindo a fronte contra o solo, mostrando excessiva salivação, paresia, perda do tônus muscular, com instalação de quadro clínico comatoso.

Em diversos relatos de casos em felinos, a infecção do cérebro tem, ao que parece, ocorrido por disseminação do agente patógeno dos sítios primários, através da corrente linfática ou hematogênica (CAMPBELL et al., 1970; NOXON et al., 1986).

De acordo com PAL & MERHOTRA (1985), é importante salientar que a criptococose, deverá ser considerada, em situações onde ocorram manifestações de meningite, em pequenos animais.

A extensão da infecção da cavidade nasal para o SNC, com aparecimento de sinais clínicos neurológicos, pode ser através da placa cribiforme (SWANSON, 1990).

Os sinais clínicos de criptococose, tendem a imitar outras doenças. Meningite criptocócica fatal em gato, que exibia, sinais neurológicos sugestivos para raiva, foi descrita por PAL (1991).

DIAGNÓSTICO

Na criptococose, o diagnóstico pode ser confirmado por diversos métodos. O esfregaço direto do material suspeito, corado com tinta Nanquin é eficiente e barato. Um segundo método, envolve o uso do Latex Antígeno Criptocócico. A biópsia, é de valiosa ajuda; e um diagnóstico definitivo pode ser feito, através da cultura do agente etiológico em Agar-Sabouraud (HANSEN, 1987).

De acordo com MEDLEAU (1990), o método mais rápido de diagnóstico, é feito por exame citológico de exsudato nasal, exsudato de lesões na pele, Fluído Cérebro Espinhal (FCE) e aspirado de tecidos. Convenientes mordentes para citologia incluem: corante Wright's; Gram e tinta da Índia. Esse exame pode revelar a presença de levedura grande, esférica, com cápsula. Corante Wright's é o mais usado em diagnóstico de casos felinos, mas pode ocasionar

contração da cápsula do *Cryptococcus neoformans*, tornando-a alterada. A tinta da Índia, deve ser usada com cautela, porque linfócitos, gotas oleosas, outras leveduras contaminantes e agregados de partículas dessa tinta, podem ser confundidos com o agente etiológico. Um teste com resultado negativo não deve ser tomado como regra para descartar a presença de criptococose, porque se um pequeno número de agentes etiológicos estiverem presentes na amostra, o exame poderá ser falho.

Foi realizada a avaliação clínica de um teste de aglutinação em Latex com antígeno criptocócico, para diagnóstico da criptococose, com o propósito de relatar a determinação da sua especificidade e sensibilidade (MEDLEAU et al., 1990 a). Este teste comercialmente disponível (CALAS MERIDIAN DIAGNOSTICS^a) detecta antígeno criptocócico capsular no soro e fluido cérebro espinhal, proporcionando um fácil, rápido e confiável método de diagnóstico. O teste apresentou sensibilidade de 95% e especificidade de 100%.

Na descrição do primeiro caso de criptococose em gato doméstico no Brasil (CHAGAS et al., 1971), foi salientada a importância de exames histopatológicos, como método de apoio no diagnóstico de criptococose.

Durante exames de cortes histológicos da pele de gato que apresentava sinais clínicos incluindo: anorexia, letargia e dispnéia (SISK & CHANDLER, 1982), não foram encontrados *Cryptococcus neoformans*. Mas o exame histológico do linfonodo mandibular do mesmo animal, revelou a presença dessa levedura capsulada, através da técnica Mucicarmin.

No caso de biópsia de lesões cutâneo-mucosas, a anatomia patológica revela os microorganismos cercados por halos incolores, geralmente não corados pelos corantes habituais e, que correspondem às cápsulas mucosas que os envolvem. Utilizar para coloração, os métodos Ácido Periódico de Schiff e Mucicarmin (FOWLER et al., 1965; LACAZ et al., 1984).

Cultivo

Cryptococcus neoformans cresce facilmente em tubos com Ágar-Sabouraud e/ou Ágar Extrato de Malte, inclinado, a 25 °C, com formação de colônias brilhantes, viscosas e úmidas, com tonalidade creme. Após um mês, as colônias, por sua textura mucóide e aspecto de leite condensado, fluem da superfície acumulando-se no fundo dos tubos de ensaio. *Cryptococcus neoformans* desenvolve-se a 37 °C, não formando pseudomicélio no cultivo em lâmina com Ágar-Fubá (LACAZ et al., 1984).

Inoculação em animais sensíveis

O rato é um dos animais mais sensíveis à infecção experimental, quando inoculado por via

peritoneal ou cerebral. Em camundongos, a infecção experimental é também facilmente provocada. Injetar 0,02ml de uma suspensão a 1/500 do fungo, em solução fisiológica (LACAZ et al., 1984).

HUMPHREY et al. (1977) inocularam intraperitonealmente camundongos, utilizando descarga nasal e macerado de linfonodo submandibular de gato com criptococose. O objetivo, foi confirmar a patogenicidade do microorganismo. Todos os camundongos, que foram inoculados, morreram em cinco dias. A levedura foi recuperada do cérebro, pulmões, fígado e cavidade peritoneal.

Lavagem traqueal e bronco-alveolar

Lavagem traqueal e bronco-alveolar, são procedimentos de grande valia, e que são utilizados em pequenos animais. A análise citológica de material obtido através destas técnicas, permite apoio no diagnóstico de infecções micóticas (BROWN et al., 1983; HAWKINS & DeNICOLA, 1990).

Em gatos, a obtenção de fluido bronco-alveolar utilizando tubo endotraqueal, é um procedimento rápido e simples, não requerendo equipamentos caros ou especiais. As amostras resultantes deste método de coleta, são de volume e qualidade adequados para avaliação citológica, imunológica e bioquímica (HAWKINS & DeNICOLA, 1989).

A utilização da lavagem traqueal e bronco-alveolar em gatos com criptococose, para determinar o envolvimento pulmonar, foi executada com sucesso por HAMILTON et al. (1991).

TRATAMENTO

Convém enfatizar, antes de abordar o assunto tratamento, que é extremamente importante o estabelecimento do diagnóstico definitivo de criptococose. Quanto mais rápido for estabelecido esse diagnóstico, maiores serão as probabilidades de escolha, para administração de drogas antifúngicas adequadas.

Valiosa contribuição deram, nesse sentido, diversos autores, que em seus estudos de casos de criptococose em felinos, citam que observaram que os animais não respondiam a tratamentos, nos quais foram administradas drogas como por exemplo: antibióticos e corticosteróides, pois a utilização dessas drogas, não objetivava uma terapia antifúngica imediata, mas sim eram utilizadas como medicação sintomática, sendo o diagnóstico definitivo de criptococose, estabelecido posteriormente (CAMPBELL et al., 1970; HOWLETT et al., 1973; DUCKWORTH et al., 1975; PALUMBO & PERRI, 1975; HUMPHREY et al., 1977; LEGENDRE et al., 1982; PAL & MEHROTRA, 1983; MEDLEAU et al., 1985; SCHULMAN, 1985; PENTLARGE & MARTIN, 1986; HANSEN, 1987; EMMS, 1987).

O tratamento da criptococose previamente foi dificultado, devido a falta de agentes antimicóticos que fossem efetivos, mas seguros. Três drogas distinguem-se no tratamento dessa enfermidade: a Fluorocitosina, a Anfotericina B e o Cetoconazole. A Fluorocitosina é uma Pirimidina fluorada, com propriedades antimicóticas, ao converter-se em 5-Fluoracil dentro da célula fúngica, inibindo a síntese do ácido nucléico. Apesar de ser efetiva, sua aplicação é limitada no tratamento da criptococose, devido ao rápido desenvolvimento de resistência a essa droga. Com relação a Anfotericina B, é um antibiótico Poliênico que se liga com o esteroide da célula fúngica, causando derrame do conteúdo e resultando em morte celular. A principal desvantagem da Anfotericina B é provocar efeitos nefrotóxicos. Já o Cetoconazole, é um derivado imidazólico, cujo mecanismo de ação é pela inibição da incorporação do ergosterol nas membranas das células fúngicas. Isto resulta em saída de potássio e morte celular. O uso do Cetoconazole em Medicina Veterinária ainda é limitado, em termos de efetividade e toxicidade da droga, especialmente em gatos (HANSEN, 1987).

Sucesso no tratamento de um gato com criptococose foi obtido, utilizando a combinação de Fluorocitosina com Anfotericina B: 1,7mg de Anfotericina B (0,5mg/kg) foram dissolvidos em 17ml de dextrose 5% em água (0,1mg de Anfotericina B/ml) e aplicada via intravenosa, durante um período de 30 minutos, seguido de administração de 150ml de solução de Ringer Lactato pela mesma via. Esse tratamento foi administrado três vezes por semana, durante quatro semanas. Esse gato, também recebeu 375mg de Fluorocitosina, oralmente por dia (100mg/kg/dia) divididas em três doses, com intervalos de oito horas. A associação entre as duas drogas permite diminuir o regime de administração da Anfotericina B (WEIR et al., 1979).

A Anfotericina B pode ser administrada na dosagem de 0,3mg a 0,5mg/kg de peso vivo, via intravenosa, três vezes por semana (DUCKWORTH et al., 1975; PALUMBO & PERRI, 1975; RICHARDSON et al., 1983).

Durante vários meses, MOORE (1982) administrou a Fluorocitosina em gato com criptococose, sem observar efeitos colaterais provocados pela droga e BEEHLER (1982) observou a resistência de *Cryptococcus neoformans* à Fluorocitosina, após dez meses de tratamento em Leopardo da Índia (*Acinonyx jubatus*).

Estudos clínicos comprovam, que o Cetoconazole é uma potente droga que pode ser utilizada como agente único no combate à criptococose, ou em combinação com outras drogas antimicóticas. O Cetoconazole é um fármaco bem absorvido no trato

gastrointestinal de animais e distribui-se rapidamente nos tecidos, em concentrações antifúngicas. Outra propriedade do Cetoconazole é a baixa relação risco-benefício, quanto ao seu uso clínico. Apesar disso, efeitos adversos, tais como: anorexia, vômitos, diminuição nos valores de albumina (no soro), elevação nas taxas de enzimas hepáticas e perda de peso, são detectados. Estes efeitos cessam com a interrupção do tratamento e não têm sido observados quando se utilizam baixas dosagens (NOXON et al., 1986; WILLARD et al., 1986).

O regime de dosagem a ser administrado para o Cetoconazole, pode ser de 10 a 15mg/kg de peso vivo, em uma ou dividido em duas vezes ao dia (LEGENDRE et al., 1982; SCHULMAN, 1985; PENTLARGE & MARTIN, 1986; EMMS, 1987; DYE & CAMPBELL, 1988).

O Cetoconazole necessita de dosagens elevadas (40mg/kg/dia) para penetrar e alcançar níveis consideráveis no SNC e nos olhos. A duração do tratamento em infecções micóticas sistêmicas é prolongada, variando de semanas à meses, para eliminar por completo o agente etiológico do organismo afetado. Pequena concentração de Cetoconazole capaz de entrar em contato com o fluido cérebro espinhal, pode limitar seu uso, em casos de infecções micóticas primárias no cérebro de gatos (MORIELLO, 1986; GABAL, 1986).

Mesmo após o advento do Cetoconazole, as pesquisas continuaram, devido aos efeitos indesejáveis provocados por essa droga, e pela sua pequena penetração no fluido cérebro espinhal. Uma nova droga tem sido testada em gatos: é o Itraconazole. Uma avaliação feita para comparar o Cetoconazole e o Itraconazole, permitiu verificar que ambas as drogas são efetivas no tratamento da criptococose disseminada em gatos. Porém, os animais tratados com Cetoconazole (10mg/kg/dia) tornaram-se anoréxicos e apresentaram perda de peso. Estes efeitos, não foram observados nos animais tratados com Itraconazole (10mg/kg/dia), sendo, portanto, bem tolerado nesse estudo (MEDLEAU et al., 1990b).

CONCLUSÃO

Não há dúvidas de que a criptococose constitui-se em importante enfermidade micótica felina. Portanto, convém que o médico veterinário utilize métodos adequados para o estabelecimento de diagnóstico definitivo, pois a criptococose pode produzir sinais clínicos semelhantes aos de outras doenças podendo, caso não seja estabelecido o diagnóstico diferencial, dificultar ao clínico, a utilização de terapêutica antifúngica específica.

FONTE DE AQUISIÇÃO

a - Meridian Diagnostic Inc., Cincinnati, Ohio, USA.

RERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANANDI, V., BABU, P.G., JOHN, T.J. Infection due to *Cryptococcus neoformans* of unusual morphology in a patient with AIDS. *Mycoses*, v. 34, n 9/10, p. 377-379, 1991.
- BARRET, R.E., SCOTT, D.W. Treatment of feline cryptococcosis: literature review and case report. *J Am Anim Hosp Assoc*, v. 11, p. 511-518, 1975.
- BARRON, C.N. Cryptococcosis in animals. *J Am Vet Med Assoc*, v. 127, p. 125-132, 1955.
- BROWN, N.O., NOONE, K.E., KURZMAN, I.D. Alveolar lavage in dogs. *Am J Vet Res*, v. 44, n. 2, p. 335-337, 1983.
- BEEHLER, B.A. Oral therapy for nasal cryptococcosis in a Cheetah. *J Am Vet Med Assoc*, v. 181, n. 11, p. 1400-1401, 1982.
- CAMPBELL, C.K., NAYLOR, D.C., KELLY, N.C. et al. Cryptococcosis in a cat. *Vet Rec*, v. 87, n. 14, p. 406-409, 1970.
- CHAGAS, W.A., FIGUEIREDO, J.B., CRUZ, L.C.H. et al. Criptococose cutânea em gato doméstico: descrição de um caso. *Rev Bras Med Vet*, v. 1, p. 5-12, 1971.
- CLARK, L., ROUBIN, G.S. Cryptococcosis in a cat. *Austr Vet J*, v. 46, n. 11, p. 544-548, 1970.
- CLARK, L., SEAWRIGHT, A.A. Amyloidosis associated with chronic hypervitaminosis A in a cats. *Austr Vet J*, v. 44, n. 12, p. 584, 1968.
- CLARK, L., SEAWRIGHT, A.A. Generalised amyloidosis in seven cats. *Pathol Vet*, v. 6, n. 2, p. 117-134, 1969.
- DAVIS, B.D., DULBECCO, R., EISEN, H.N. et al. **Microbiologia-infecções bacterianas e micóticas**. Tradução por Roberto A. de Almeida Moura. São Paulo: EDART, 1973. 415 p.
- DUCKWORTH, R.H., TAYLOR, D.E.S., JULIAN, A.F. Neoformans infection in a cat. *Vet Rec*, v. 96, n. 1, p. 48, 1975.
- DYE, J.A., CAMPBELL, K.L. Cutaneous and ocular cryptococcosis in a cat: case report and literature review. *Comp Anim Prat*, v. 2, n. 4, p. 34-41, 1988.
- ELLIS, D.H., PFEIFFER, T.J. Ecology, life cycle, and infectious propagule of *Cryptococcus neoformans*. *The Lancet*, v. 336, p. 923-925, 1990.
- EMMS, S.G. Ketoconazole in the treatment of cryptococcosis in cats. *Austr Vet J*, v. 64, n. 9, p. 276-277, 1987.
- FISCHER, C.A. Intraocular cryptococcosis in two cats. *J Am Vet Med Assoc*, v. 158, n. 2, p. 191-199, 1971.
- FOWLER, N.G., FORBES, G.B., MURRAY, I.G. Cryptococcosis in a cat. *Vet Rec*, v. 77, n. 11, p. 292-293, 1965.
- GABAL, M.A. Antifungal activity of Ketoconazole with emphasis on zoophilic fungal pathogens. *Am J Vet Res*, v. 47, n. 6, p. 1229-1234, 1986.
- GONÇALVES, J., PELETEIRO, M.C., DURÃO, C. et al. Criptococose pulmonar em felino. In: ANAIS DA FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA, 1990/1991. Lisboa, Portugal. *Anais...* Lisboa, Universidade Técnica de Lisboa, 1990/1991, vs XXVII/XXVIII. p. 213-222, 274 p.
- HAMILTON, T.A., HAWKINS, E.C., DeNICOLA, D.B. Bronchoalveolar lavage and tracheal wash to determine lung involvement in a cat with cryptococcosis. *J Am Vet Med Assoc*, v. 198, n. 4, p. 655-656, 1991.
- HANSEN, B.L. Successful treatment of severe feline cryptococcosis with long-term high doses of Ketoconazole. *J Am Anim Hosp Assoc*, v. 23, n. 2, p. 193-196, 1987.
- HAWKINS, E.C., DeNICOLA, D.B. Collection of bronchoalveolar lavage fluid in cats, using an endotracheal tube. *Am J Vet Res*, v. 50, n. 6, p. 855-859, 1989.
- HAWKINS, E.C., DeNICOLA, D.B. Cytologic analysis of tracheal wash specimens and bronchoalveolar lavage fluid in the diagnosis of mycotic infections in dogs. *J Am Vet Med Assoc*, v. 197, n. 1, p. 79-83, 1990.
- HOWLETT, C.R., DUFF, B.C., ALLAN, G.S. Systemic cryptococcosis in a cat. *Austr Vet J*, v. 49, n. 11, p. 535-538, 1973.
- HUMPHREY, J.D., FORDHAM, A., MCKERROW, J. Cryptococcosis in a cat in Papua New Guinea. *Austr Vet J*, v. 53, n. 4, p. 197, 1977.
- JOHNSTON, L.A., LAVERS, D.W. Cryptococcal meningitis in a cat in north Queensland. *Austr Vet J*, v. 39, n. 8, p. 306-307, 1963.
- JUBB, K.V.F., KENNEDY, P.C. **Pathology of domestic animals**. 2. ed. New York: Academic Press, v. 1, p. 253, 1970.
- KAPLAN, W. Epidemiology of the principal systemic mycoses of man and lower animals and the ecology of their etiologic agents. *J Am Med Assoc*, v. 163, p. 1043-1047, 1973.
- KIRK, R.W. **Atualização Terapêutica Veterinária**. Tradução por Ana Fátima Rodrigues Alves, Fernando Gomes do Nascimento, Renato Campanarut Barnabé. São Paulo: Manole, 1984. 1495 p.
- LACAZ, C.S., PORTO, E., MARTINS, J.E.C. **Micologia Médica**. 7. ed. São Paulo: Sarvier, 1984. 479 p.
- LEGENDRE, A.M., GOMPF, R., BONE, D. Treatment of feline cryptococcosis with Ketoconazole. *J Am Vet Assoc*, v. 181, n. 12, p. 1541-1542, 1982.
- LEVI, G.C. Criptococose. In: NETO, V.A., BALDY, J.L.S. **Doenças transmissíveis**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1978, 689 p.
- MADEWELL, B.R., HOLMBERG, C.A., ACKERMAN, N. Lymphosarcoma and cryptococcosis in a cat. *J Am Vet Med Assoc*, v. 174, p. 65-68, 1979.
- MEDLEAU, L. Recently described feline dermatoses. *Vet Clin North Am Small Animal Practice*, v. 20, n. 6, p. 1615-1632, 1990.

- MEDLEAU, L., HALL, E.J., GOLDSCHMIDT, M.H. et al. Cutaneous cryptococcosis in three cats. **J Am Vet Med Assoc**, v. 187, n. 2, p. 169-170, 1985.
- MEDLEAU, L., MARKS, M.A., BROWN, J. et al. Clinical evaluation of a cryptococcal antigen latex agglutination test for diagnosis of cryptococcosis in a cats. **J Am Med Assoc**, v. 196, n. 9, p. 1470-1473, 1990a.
- MEDLEAU, L., GREENE, C.E., RAKICH, P.M. Evaluation of Ketoconazole and itraconazole for treatment of disseminated cryptococcosis in cats. **Am J Vet Res**, v. 51, n. 9, p. 1454-1458, 1990b.
- MOORE, R. Treatment of feline nasal cryptococcosis with 5-flucytosine. **J Am Vet Med Assoc**, v. 181, n. 8, p. 816-817, 1982.
- MORIELLO, K.A. Ketoconazole: clinical pharmacology and therapeutic recommendations. **J Am Vet Med Assoc**, v. 188, n. 3, p. 303-306, 1986.
- NOXON, J.O., MONROE, W.E., CHINN, D.R. Ketoconazole therapy canine, and feline cryptococcosis. **J Am Anim Hosp Assoc**, v. 22, n. 2, p. 179-183, 1986.
- PAL, M. Feline meningitis due to *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* and review of feline cryptococcosis. **Mycoses**, v. 34, n. 7/8, p. 313-316, 1991.
- PAL, M., MEHROTRA, B.S. Occurrence and etiologic significance of *Cryptococcus neoformans* in a cutaneous lesion of a cat. **Mykosen**, Berlin, v. 26, n. 12, p. 608-610, 1983.
- PAL, M., MEHROTRA, B.S. Studies on the isolation of *Cryptococcus neoformans* from fruits and vegetables. **Mykosen**, Berlin, v. 28, n. 4, p. 200-205, 1985.
- PALUMBO, N.E., PERRI, S. Amphotericin B therapy in two cases of feline cryptococcosis. **Vet Med Small Anim Clinic**, v. 70, n. 5, p. 553-557, 1975.
- PENLARGE, V.W., MARTIN, R.A. Treatment of cryptococcosis in three cats, using Ketoconazole. **J Am Vet Med Assoc**, v. 188, n. 5, p. 536-538, 1986.
- RICHARSON, R.C., JAEGER, L.A., WINGLE, W. Treatment of systemic mycoses in dogs. **J Am Vet Med Assoc**, v. 183, n. 3, p. 335-336, 1983.
- SCHULMAN, J. Ketoconazole for successful treatment of cryptococcosis in a cat. **J Am Vet Med Assoc**, v. 187, n. 5, p. 508-509, 1985.
- SCOTT, D.W. Feline dermatology. **J Am Anim Hosp Assoc**, v. 16, p. 349-365, 1980.
- SISK, D.B., CHANDLER, F.W. Phaeohyphomycosis and cryptococcosis in a cat. **Vet Pathol**, v. 19, n. 5, p. 554-556, 1982.
- SWANSON, J.F. Ocular manifestations of systemic disease in the dog and cat. **Vet Clin of North Amer**, v. 20, n. 3, p. 849-867, 1990.
- WEIR, E.C., SCHWARTZ, A., BUERGELT, C.D. Short-term combination chemotherapy for treatment of feline cryptococcosis. **J Am Vet Med Assoc**, v. 174, n. 5, p. 507-510, 1979.
- WILLARD, M.D., NACHREINER, R.F., HOWARD, V.C. et al. Effect of long-term administration of Ketoconazole in cats. **Am J Vet Res**, v. 47, n. 12, p. 2510-2513, 1986.