Candidose sistêmica em cães associada à cinomose

Systemic Candidosis in Dogs Associated with Canine Distemper Virus

Rodrigo Cruz Alves¹, Rosileide dos Santos Carneiro², Glaucia Denise Kommers³, Almir Pereira de Souza¹,
Glaucio José Nogueira de Galiza¹ & Antônio Flávio Medeiros Dantas¹

ABSTRACT

Background: Candidosis is an opportunistic fungal infection caused by yeasts of the genus *Candida*, which normally reside on the surfaces of the mucous membranes and in the skin of several animal species and healthy humans; however the fungi can convert into pathogenic microorganisms and result in invasive infections with systemic involvement due to the impairment of the immune system. Systemic candidosis is rare in dogs and few reports of this mycosis are available in literature. Therefore, the objective of this study was to describe three cases of systemic candidosis associated to canine distemper virus in dogs, highlighting the main epidemiological, clinical and pathological aspects.

Cases: Three cases of systemic infection by *Candida* sp. were diagnosed in dogs. The animals predominantly presented neurological clinical manifestations, followed by unspecific alterations with an evolution of 5 to 30 days. Macroscopically, the lesions were characterized by white-yellowish multifocal to coalescent areas surrounded by reddish borders in the kidneys and heart (cases 1, 2 and 3); liver and submandibular lymph node (case 1); and lung (case 2). In the brains of the three dogs were observed multifocal, blackened and/or reddish and friable areas. In case 1, was observed an increased volume of the right carpometacarpal joint, that when cut, released a reddish and turbid content. In case 2, there was deposition of a whitish lumpy material on the epicardial surface, aorta artery, pericardial sac and spleen; infarction on the right testicle, hydroureter, pyelonephritis and hydronephrosis. Microscopically, the lesions consisted of necrosuppurative inflammation associated to hemorrhage, vasculitis, congestion, thrombosis, infarction and fungal structures with distinct morphological patterns which included blastoconidia, pseudohyphae and hyphae. The fungal structures were strongly positive for the anti-*Candida albicans* polyclonal antibody in the immunohistochemistry. All 3 dogs were concomitantly infected by the canine distemper virus, and 2 of the animals also presented other comorbidities.

Discussion: The diagnosis of systemic candidosis was made based on the morphotintorial characteristics of the agent and confirmed by immunohistochemistry. The yeasts of the genus *Candida* live as commensals, but when there is an imbalance of the normal microbiota or the immune system of the host is impaired, the yeasts can convert themselves into opportunistic pathogenic microorganisms. The concomitant infection with the canine distemper virus may have favored the infection and proliferation of the agent in the tissues, as the virus causes immunosuppression. The extensive vascular lesions associated to fungi in the vascular lumen and wall observed in the affected organs suggest hematogenous dissemination causing acute infarctions. The clinical signs of systemic candidosis are extremely variable and reflect the affected organs and hardly ever the infections are considered in the differential diagnoses. The dogs presented neurological clinical signs compatible with canine distemper, however the other clinical alterations were unspecific and insufficient to correlate with a secondary infection and none of the cases diagnosed in the necroscopic examination suggested systemic candidosis during the clinical investigation. The histochemical methods used in this study contributed effectively for the prior diagnosis of candidosis, making evident the variable morphological characteristics of the fungi. It is concluded that the systemic candidosis in dogs with canine distemper affects young and adult animals with predominantly neurological and unspecific clinical signs resulting from necrosuppurative and vascular lesions in several organs, including the articular involvement little described in dogs and testicular lesions only reported in humans.

Keywords: dog disease, opportunistic mycosis, candidiasis, immunosuppression, *Candida albicans*.

Descritores: doença de cão, micose oportunista, candidíase, imunossupressão, *Candida albicans*.

DOI: 10.22456/1679-9216.103056

Received: 26 May 2020

Accepted: 6 November 2020

Published: 4 December 2020

¹Programa de Pós-Graduação em Ciência e Saúde Animal & ²Clínica Médica de Pequenos Animais, Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), Patos, PB, Brazil. ³Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), Santa Maria, RS, Brazil. CORRESPONDENCE: R.C. Alves [rodrigo_cruz90@live.com]. Av. Universitária s/n. CEP 58708-110 Patos, PB, Brazil.

INTRODUÇÃO

Candidose é uma infecção fúngica oportunista causada por leveduras do gênero *Candida*, que residem normalmente como comensais nas superfícies das mucosas do trato gastrointestinal, respiratório, urogenital, além da pele de diversas espécies de animais e humanos sadios [6,17]. Com o sistema imune comprometido, as leveduras tornam-se patogênicas e podem resultar em infecções invasivas com envolvimento sistêmico [15].

São conhecidas mais de 200 espécies e somente uma pequena parte é considerada patogênica, sendo *Candida albicans* a espécie mais comumente isolada em infecções disseminadas [6]. As infecções sistêmicas são raras em cães e a maioria dos relatos tem sido associados à imunossupressão [14], e ocasionalmente descritos em animais sadios como patógenos primários [13]. Entretanto, poucos relatos sobre a micose estão disponíveis na literatura. Desta forma, objetivou-se descrever 3 casos de candidose sistêmica associada à cinomose diagnosticados em cães, destacando os principais aspectos epidemiológicos, clínicos e patológicos.

CASOS

Foram acometidos 3 cães, sendo 2 sem raça definida, machos, entre 4 meses (caso 1) e 5 anos de idade (caso 2) e 1 Poodle, macho de 5 anos de idade (caso 3). Dois animais eram domiciliados e/ou peridomiciliados (casos 2 e 3) e haviam sido vacinados contra cinomose, porém encontravam-se incompletas e 1 cão era errante (caso 1) e não vacinado.

No caso 1, o animal tinha histórico de apatia, decúbito lateral e secreção serosa no conduto auditivo há 15 dias e eutanasiado devido ao prognóstico desfavorável. No caso 2, os sinais clínicos incluíam anorexia, decúbito lateral, diarreia sanguinolenta, vocalização, mioclonias, bradicardia, bradipneia, áreas multifocais extensas de alopecia recobertas por crostas e pústulas progredindo até a morte em 30 dias. No caso 3, o animal apresentou anorexia, pústulas, seborreia, ataxia, desvio lateral da cabeça, dispneia e secreção oculonasal mucopurulenta há cerca de cinco dias. Devido a complicações clínicas o animal morreu durante o internamento.

Macroscopicamente, observavam-se lesões disseminadas em órgãos das cavidades torácica, abdominal e sistema nervoso central. Em todos os casos havia envolvimento dos rins, coração e encéfalo.

Adicionalmente, no caso 1 haviam lesões no linfonodo submandibular, fígado e articulação carpo-metacárpica direita, e no caso 2 as lesões foram observadas no saco pericárdico, artéria aorta, testículo direito, pulmão e baço.

No caso 1, havia secreção amarelada e fétida em ambos os pavilhões auriculares. Na pele das regiões ventral do pescoço, tronco e membros pélvicos observavam-se áreas multifocais a coalescentes eritematosas, pustulares com bordas irregulares e tamanhos variáveis, úmida e fétida. Os rins exibiam áreas multifocais a coalescentes, arredondadas e amareladas delimitadas por bordas avermelhadas, elevadas e friáveis na superfície subcapsular medindo 1 cm de diâmetro (Figura 1A), que se aprofundavam ao corte, assumindo conformação cônica e protrusa estendendo-se da região cortical a medular (infartos agudos). Áreas com aspecto semelhante foram observadas no linfonodo submandibular, coração e fígado medindo até 0,8 cm de diâmetro. Na superfície de corte do encéfalo, observava-se assimetria dos núcleos da base estendendo-se ao tálamo direito associado a área focalmente extensa enegrecida e pouco delimitada medindo aproximadamente 2 cm de diâmetro (Figura 1B). A articulação carpo-metacárpica direita estava aumentada de volume e drenava conteúdo avermelhado levemente turvo que distendia a articulação e tecido subcutâneo adjacente.

No caso 2, lesões macroscópicas semelhantes foram observadas no coração, rins e encéfalo. No coração, havia ainda deposição de material grumoso, brancacento, irregular, multifocal a coalescente, predominantemente na região próxima ao ápice da superfície epicárdica. Observava-se entremeado aos grumos, ocasionais nódulos firmes, amarelo-brancacentos, medindo em média 0,3 cm de diâmetro (Figura 1C), que se aprofundavam ao corte. Os grumos também eram visualizados em grande quantidade na artéria aorta e porção visceral do saco pericárdico. Áreas multifocais de 0,1 a 0,2 cm de diâmetro foram observadas na superfície pleural e de corte. No baço, havia área focal brancacenta e elevada na superfície capsular medindo 0,6 cm de diâmetro. No rim esquerdo observava-se aumento de volume com consistência cística, que ao corte, fluía líquido amarelado e translúcido associado a dilatação acentuada da pelve e cálices com deposição de material irregular amarelado e friável. O ureter esquerdo apresentava moderada dilatação com mucosa recoberta por material semelhante. O testículo direito

Figura 1. Candidose sistêmica em cães. A- Rim: Observam-se áreas multifocais a coalescentes arredondadas e amareladas delimitadas por bordas avermelhadas, friáveis e elevadas. B- Encéfalo: Superfície de corte com assimetria do tálamo direito associada a área focalmente extensa enegrecida e pouco delimitada. C- Coração: Superfície epicárdica com deposição de material brancacento e irregular predominantemente na região próxima ao ápice entremeado por ocasionais nódulos firmes e amarelo-brancacentos (seta). D- Testículo direito: Superfície de corte difusamente avermelhada.

estava aumentado de volume e friável com superfície de corte difusamente avermelhada (Figura 1D). No encéfalo, havia áreas multifocais extensas amarelo-amarronzadas e friáveis, discretamente elevadas afetando os córtices frontal, parietal, temporal e occipital, núcleos da base, ventrículos laterais, terceiro ventrículo, tálamo e estendiam-se ao quarto ventrículo e cerebelo.

No caso 3, as lesões eram semelhantes as descritas nos casos 1 e 2, visualizadas na superfície epicárdica dos átrios e ventrículos do coração e superfície subcapsular do rim medindo de 0,5 a 1 cm de diâmetro, que se aprofundavam ao corte. No encéfalo, havia área focalmente extensa avermelhada no hemisfério cerebelar esquerdo, que se aprofundava ao corte exibindo superfície enegrecida e friável afetando o córtex occipital, hemisfério cerebelar, colículos caudais e craniais esquerdos.

Os cães foram necropsiados e amostras teciduais de todos os órgãos foram fixados em formalina 10% tamponada, processados rotineiramente e corados com hematoxilina e eosina (HE). Para demonstrar as características morfológicas do agente, foram utilizados métodos histoquímicos como a impregnação pela metenamina nitrato de prata de Grocott (GMS) e ácido periódico de Schiff (PAS).

A técnica de imuno-histoquímica (IHQ) foi realizada em cortes de tecidos em lâminas silanizadas, que após a desparafinização foram reidratados, seguido do bloqueio da peroxidase endógena com peróxido de hidrogênio (água oxigenada comercial a 3%) por 2x de 10 min. A recuperação antigênica foi realizada em forno micro-ondas, em potência máxima, com TRIS-EDTA (pH 9,0), durante 10 min. O bloqueio das reações inespecíficas foi realizado com caseína (leite em pó desnatado em tampão salina

fosfato com Tween 20-Sigma [PBST]) por 30 min. Como anticorpo primário foi utilizado um anticorpo policlonal feito em coelho anti-*Candida albicans* (Abcam, ab53891®)¹, na diluição 1:1.000 em PBST. As seções foram incubadas em estufa a 37°C durante 60 min. Como controle negativo, substituindo-se o anticorpo primário, foi utilizado PBST. Como anticorpo secundário foi utilizado o sistema de detecção pelo polímero HiDef-HRP (Cell Marque; Millipore Sigma®)², conforme recomendação do fabricante. O substrato revelador foi 3,3' diaminobenzidina (DAB; Kit EasyLink One [EasyPath®])³, contra-corados com hematoxilina de Harris e montadas com meio de montagem sintético (Entellan®)⁴.

Histologicamente, as lesões consistiam em áreas multifocais a coalescentes de necrose circundadas por neutrófilos, em sua maioria degenerados,

raros linfócitos e plasmócitos associada a hemorragia, vasculite, congestão, trombose (Figura 2A), infarto e miríades de fungos pleomórficos. Na medula óssea do caso 1, havia focos aleatórios de moderada necrose circundadas por infiltrado neutrofílico degenerado e raras células gigantes multinucleadas associada a trombos e hifas fúngicas. Na pele, havia dermatite supurativa associada a estruturas fúngicas leveduriformes no interior dos folículos pilosos e agregados bacterianos.

No testículo direito do caso 2, havia necrose de coagulação difusa dos túbulos seminíferos circundada por acentuado infiltrado neutrofílico associada a hemorragia, trombos (Figura 2B) e estruturas fúngicas. Ocasionalmente, os fungos eram vistos na túnica albugínea. Observavam-se também áreas multifocais de moderada fibrose associada a neovascularização e infiltrado de macrófagos epitelioides e macrófagos

Figura 2. Candidose sistêmica em cães. A- Encéfalo: Múltiplos vasos sanguíneos com parede espessada por detritos celulares necróticos e infiltrado neutrofílico associados a trombos, além de vacuolização do neuropilo adjacente [HE; Barra= 50 µm]. B- Testículo: Necrose de coagulação difusa dos túbulos seminíferos (asterisco) associada a hemorragia e trombo (cabeça de seta) [HE; Barra= 50 µm]. C- Fígado: Estruturas fúngicas filamentosas (seta) e leveduriformes (cabeça de seta) com parede discretamente basofílica circundadas por discreto infiltrado neutrofílico [HE; Barra= 10 µm]. D- Fígado: Múltiplos fungos corados em preto correspondendo a leveduras (cabeça de seta) e pseudo-hifas (seta vazada) localizadas ao centro e hifas (seta) vistas perifericamente [GMS; Barra= 20 µm]. Detalhe: Hifas imunomarcadas para anticorpo policlonal anti-*Candida albicans* [IHC, DAB; Barra= 10 µm].

espumosos associado a estruturas fúngicas no miocárdio, túnica adventícia da artéria aorta e pelve renal. As mesmas também eram observadas como focos discretos exclusivamente na superfície capsular e trabéculas esplênicas do baço e lúmen do ureter esquerdo.

As estruturas fúngicas eram visualizadas especialmente em aglomerados nas áreas de necrose, trombos, meninges, parede e luz dos vasos sanguíneos, glomérulos e ocasionalmente livres no parênquima. Em secções coradas pela HE, as estruturas fúngicas apresentavam predominantemente paredes discretamente basofílicas (Figura 2C) e, em algumas vezes, elas eram vistas como imagens negativas. Pelo GMS e PAS as mesmas foram intensamente impregnadas em preto (Figura 2D) e fortemente coradas em rosa, respectivamente. Essas colorações possibilitaram a visualização de padrões morfológicos distintos como blastoconídios, pseudo-hifas e hifas. Morfologicamente, as leveduras eram arredondadas pequenas com diâmetro variando de 3-8 µm, por vezes, em brotamento. As pseudo-hifas eram caracterizadas por cadeias de blastoconídios alongados, com paredes mais largas no centro e estreitas em suas extremidades com constrições segmentares proeminentes, medindo aproximadamente 6-10 µm e as hifas possuíam paredes paralelas, raramente septadas com ramificações angulares e tubo germinativo medindo de 4-15 µm de diâmetro.

As estruturas fúngicas foram fortemente positivas para o anticorpo policlonal anti-*Candida albicans* na imuno-histoquímica (Figura 2D, detalhe). Todos os cães estavam concomitantemente infectados pelo vírus da cinomose canina. A infecção foi confirmada pelo exame histopatológico, através da HE. As lesões histológicas compatíveis com cinomose consistiam em desmielinização e malacia, caracterizada por rarefação do neurópilo associado a numerosas células *Gitter*, gemistócitos, manguitos perivasculares linfoplasmocitários e corpúsculos de inclusões eosinofílicas intracitoplasmáticas e/ou intranucleares em astrócitos, neurônios e células endoteliais (casos 1 e 2). Corpúsculos de inclusão também foram observados em órgãos extraneurais incluindo as células parietais e principais da mucosa gástrica e células epiteliais da mucosa da bexiga (casos 1 e 3). Além da infecção fúngica e viral, um cão (caso 3) foi diagnosticado ainda com linfoma, afetando a glândula adrenal direita e o fígado, e outro (caso 2) foi diagnosticado com dermatofitose generalizada.

DISCUSSÃO

O diagnóstico de candidose sistêmica foi realizado com base nas características morfológicas do agente e confirmada pela imuno-histoquímica. As leveduras do gênero *Candida* residem como comensais, mas quando há um desequilíbrio da microbiota normal ou o sistema imune do hospedeiro encontra-se comprometido, as leveduras podem se converter em microrganismos patogênicos oportunistas [15]. A espécie *C. albicans* é a principal causa de doenças em seres humanos e pequenos animais [11], provocando infecções superficiais e especialmente invasivas com disseminação hematogênica [6].

Os relatos de candidose sistêmica são raros em cães e têm sido associados a doenças subjacentes e/ou fatores imunossupressores, incluindo a infecção por parvovírus [12], hiperadrenocorticismo, diabetes mellitus, tratamento prévio com corticosteroides e antibióticos [7,16], mastocitoma mesentérico metastático [10], peritonite secundária a enterotomia [18] e neutropenia induzida por ciclofosfamida [9]. Recentemente foi descrito um caso associado a infecção pelo vírus da cinomose [14], como visto nos 3 casos deste relatório. Esse vírus provoca inibição crônica e profunda com comprometimento das funções imunes celulares e humorais, perda dos linfócitos e leucopenia, que culminam em imunossupressão [11], tornando o animal suscetível às infecções oportunistas [15]. A imunossupressão pode ter favorecido também a dermatofitose generalizada, observada no caso 2. O linfoma diagnosticado no caso 3 pode ter colaborado para a infecção, uma vez que a neoplasia tem a capacidade de suprimir o sistema imunológico do hospedeiro, pela produção de citocinas por células T reguladoras [3]. Em contrapartida, alguns casos foram descritos com ausência dos sinais característicos da imunossupressão [13,18].

Em todos os órgãos avaliados, foram observadas lesões vasculares extensas associada a estruturas fúngicas na luz e parede vascular, que sugerem a disseminação por via hematogênica causando infartos agudos em vários órgãos [4]. A angioinvasividade é uma característica comum vista em fungos filamentosos do gênero *Aspergillus* e da classe Zygomycetes [15], porém, não tem sido descrita em casos de infecções por leveduras do gênero *Candida* sp.

No caso 1, a presença de blastoconídios no interior dos folículos pilosos indica que a infecção

primária ocorreu na pele, favorecida por lesões prévias [11] e invasão tecidual com disseminação para vários órgãos. As dermatites são incomuns em comparação com infecções das mucosas e, geralmente, associadas a dermatopatias crônicas incluindo o pênfigo foliáceo, acrodermatite e reações de hipersensibilidade [6]. A lesão articular vista nesse caso é extremamente rara em infecções por *Candida* em cães, sendo descrito apenas um caso, causada pela espécie *Candida guilliermondii* [2]. No caso 2, as lesões extensas visualizadas nos rins e ureter esquerdo sugerem que a porta de entrada ocorreu pelo trato urinário através de infecção ascendente com envolvimento primariamente renal e disseminação para vários órgãos [15]. Em cães, cerca de 1 a 2% das infecções urinárias são causadas por *Candida* sp. [6], e associada a cateteres urinários de demora, estomas permanentes das vias urinárias e neoplasia vesical [11]. Nesse caso, não foram mencionados procedimentos clínicos e tampouco foram vistas lesões na bexiga durante a necropsia, mais é provável que tenha ocorrido obstrução prévia do ureter esquerdo pela presença de cálculos ocasionando hidroureter, pielonefrite e hidronefrose, favorecendo o menor fluxo urinário e consequentemente proliferação do agente [6]. O envolvimento testicular observado neste caso é uma condição muito rara, relatada apenas em humanos, secundário a procedimentos operatórios na próstata [8]. No caso 3, não foi possível determinar a porta de entrada primária da infecção, mas é provável que o fungo tenha momentaneamente conseguido ultrapassar as barreiras de defesa e posteriormente invadido os vasos sanguíneos com disseminação para o coração, rins e encéfalo [12,14].

Os sinais clínicos da candidose sistêmica são extremamente variáveis e refletem os órgãos acometidos [11]. Essas infecções dificilmente são incluídas entre os diagnósticos diferenciais, tornando o diagnóstico clínico difícil. No presente relato, os cães apresentaram sinais clínicos neurológicos compatíveis com cinomose. No entanto, as demais alterações clínicas foram inespecíficas e insuficientes para correlacionar com uma infecção secundária e nenhum dos casos diagnosticados no exame necroscópico sugeriam candidose sistêmica durante a exploração clínica.

Os métodos histoquímicos utilizados nesse estudo contribuíram efetivamente para o diagnóstico prévio de candidose, tornando evidente as características

morfológicas variáveis dos fungos [5]. A característica pleomórfica das espécies de *Candida* está diretamente relacionada com a sua patogenicidade [6], já que a formação de pseudo-hifas promove a invasão tecidual e também evita que as estruturas sejam fagocitadas [1]. Nesses casos, por se tratarem de infecções invasivas com envolvimento sistêmico, as formas morfológicas como pseudo-hifas e hifas foram predominantes. Essas formas são encontradas também em superfícies de cateteres durante a formação de biofilme [11]. Os fungos também produzem vários fatores de virulência incluindo enzimas proteolíticas e toxinas que exercem função importante na adesão, colonização, invasão e disseminação em infecções sistêmicas [6].

Em razão da capacidade das leveduras do gênero *Candida* sp. em produzir pseudo-hifas e hifas em infecções invasivas, faz-se necessário incluir no diagnóstico diferencial outras infecções capazes de apresentar características histomorfológicas semelhantes incluindo os fungos pertencentes a classe Zygomycetes, que exibem hifas com largura variável, raramente septadas, paredes tortuosas, dobradas e ramificações irregulares [5]. Os fungos do gênero *Aspergillus* sp. apresentam hifas com paredes paralelas, septadas, por vezes ramificações dicotômicas associadas ou não a conidióforos [15]. A oomicose causada por *Pythium insidiosum*, apresenta hifas com paredes paralelas, ramificações irregulares e, por vezes, formando ângulos retos com raras septações e negativas pelo PAS [5].

Conclui-se que a candidose sistêmica em cães com cinomose pode afetar animais jovens e adultos com sinais clínicos predominantemente neurológicos e inespecíficos decorrente de lesões necrossupurativas e vasculares em diversos órgãos. Chama-se a atenção o envolvimento articular pouco descrito em cães e lesões testiculares relatadas apenas em humanos.

MANUFACTURERS

¹Abcam. Cambridge, MA, USA.

²Merck KGaA. Darmstadt, HE, Germany.

³EasyPath. Indaiatuba, SP, Brazil.

⁴Merck S.A. São Paulo, SP, Brazil.

Acknowledgements. Os autores agradecem ao Conselho Nacional de Pesquisa (CNPq) e à bolsa de produtividade, processo número 309460/2017-4.

Declaration of interest. The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of the paper.

REFERENCES

- 1 Birse C.E., Irwin M.Y., Fonzi W.A. & Sypherd P.S. 1993. Cloning and characterization of ECE1, a gene expressed in association with cell elongation of the dimorphic pathogen *Candida albicans*. *Infection and Immunity*. 61(9): 3648-3655.
- 2 Bufalari A., Maggio C., Moretti G., Stefanetti V., Straubinger R.K. & Passamonti F. 2016. Management of *Candida guilliermondii* joint infection in a dog. *Acta Veterinaria Scandinavica*. 58(1): 1-7.
- 3 Curiel T.J. 2008. Regulatory T cells and treatment of cancer. *Current Opinion in Immunology*. 20(2): 241-246.
- 4 Fidel Jr. P.L., Vazquez J.A. & Sobel J.D. & 1999. *Candida glabrata*: review of epidemiology, pathogenesis, and clinical disease with comparison to *C. albicans*. 12(1): 80-96.
- 5 Galiza G.J.N., Silva T.M., Caprioli R.A., Barros C.S.L., Irigoyen L.F., Figuera R.A., Lovato M. & Kommers G.D. 2014. Ocorrência de micoses e pitiose em animais domésticos: 230 casos. *Pesquisa Veterinária Brasileira*. 34(3): 224-232.
- 6 Giuffrida R. 2016. Enfermidades pelo gênero *Candida*. In: Megid J., Ribeiro M.G. & Paes A.C. (Eds). *Doenças Infecciosas em Animais de Produção e de Companhia*. Rio de Janeiro: Roca, pp.907-910.
- 7 Heseltine J.C., Panciera D.L. & Saunders G.K. 2003. Systemic candidiasis in a dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 223(6): 821-824.
- 8 Jenkin G.A., Choo M., Hosking P. & Johnson P.D.R. 1998. Candidal Epididymo-Orchitis: Case Report and Review. *Clinical Infectious Diseases*. 26(4): 942-945.
- 9 Khosravi A.R., Mardjanmehr H., Shokri H., Naghshineh R., Rostamibashman M. & Naseri A. 2009. Mycological and histopathological findings of experimental disseminated candidiasis in dogs. *Iranian Journal of Veterinary Research*. 10(3): 228-234.
- 10 Matsuda K., Sakaguchi K., Kobayashi S., Tominaga M., Hirayama K., Kadosawa T. & Taniyama H. 2009. Systemic candidiasis and mesenteric mast cell tumor with multiple metastases in a dog. *Journal of Veterinary Medical Science*. 71(2): 229-232.
- 11 Pressler B.M. 2015. Candidíase e rodotorulose. In: Greene C.E. (Ed). *Doenças Infecciosas em Cães e Gatos*. 4.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, pp.1466-1477.
- 12 Rodriguez F., Fernandez A., De los Monteros A.E., Wohlsein P. & Jensen H.E. 1998. Acute disseminated candidiasis in a puppy associated with parvoviral infection. *The Veterinary Record*. 142(4): 434-436.
- 13 Skoric M., Fictum P., Slana I., Kriz P. & Pavlik I. 2011. A case of systemic mycosis in a Hovawart dog due to *Candida albicans*. *Veterinarni Medicina*. 56(5): 260-264.
- 14 Souto E.P.F., Frade M.T.S., Borges I.L., Torres L.M., Kommers G.D., Galiza G.J.N., Riet-Correa F. & Dantas A.F.M. 2018. Cerebral *Candida albicans* Infection in Two dogs. *Acta Scientiae Veterinariae*. 46(Suppl 1): 1-6.
- 15 Sykes J.E. 2014. *Canine and Feline Infectious Diseases*. Saint Louis: Elsevier, 915p.
- 16 Tunca R., Guvenc T., Hazirolu R., Ataseven L., Özen H. & Toplu N. 2006. Pathological and immunohistochemical investigation of naturally occurring systemic *Candida albicans* infection in dogs. *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences*. 30(6): 545-551.
- 17 Uzal F.A., Plattner B.L. & Hostetter J.M. 2016. Alimentary system. In: Maxie M.G. (Ed). *Jubb, Kennedy, and Palmer's Pathology of Domestic Animals*. v.2. 6th edn. Philadelphia: Elsevier Saunders, pp.1-257.
- 18 Willems N., Houwers D.J. & Schlotter Y.M. 2017. Disseminated Candidiasis in a Young, Previously Healthy, Dog and Review of Literature. *Mycopathologia*. 182(5): 591-596.