

Aspergilose em cães – revisão

Aspergillosis in dogs – review

Priscila Phólio Sanches*
Selene Dall' Acqua Coutinho**

Resumo

Aspergillus spp. são fungos ubíquos no ambiente e as espécies de maior importância na clínica veterinária são *A. fumigatus*, *A. terreus* e *A. defleclus*. *A. terreus* é mais comumente associado à aspergilose sistêmica e *A. fumigatus* a infecções localizadas. A ocorrência da aspergilose está ligada à queda de imunidade por diversas causas como uso de imunossuppressores, corticóides e doenças debilitantes intercorrentes. Pode-se suspeitar de aspergilose com base no histórico e exame físico e a doença é confirmada através de rinoscopia, radiografia, tomografia computadorizada, cultura de fungos, histopatologia e achados sorológicos. O tratamento efetivo da doença é difícil, sendo a terapia tópica uma alternativa viável e com resultados positivos na aspergilose nasal, mas não é suficiente quando o agente atingiu os tecidos moles extra-cavidade, sendo necessária terapia sistêmica conjunta; o protocolo sistêmico requer terapia prolongada, a qual nem sempre é eficaz. Embora se disponha de diversos registros dessa doença na literatura mundial, ainda são escassas suas descrições em nosso país. A aspergilose canina é uma doença de relevada importância na clínica veterinária e o rápido diagnóstico resulta em melhor resposta à terapia e prognóstico para os animais.

Palavras-chave: *Aspergillus*; Aspergilose; Cães; Fungos

Abstract

Aspergillus are ubiquitous in environment and the most species involved in veterinary diseases are A. fumigatus, A. terreus and A. defleclus. A. terreus is usually related to systemic diseases, and A. fumigatus with no disseminated infections. Aspergillosis is associated with immunodeficiency, caused by immunosuppressive drugs, corticosteroids and debilitated diseases. Suspicion of aspergillosis is based on the historic and physical examination of the animal, and diagnosis is confirmed using rhinoscopy, radiography, computed tomography, culture, histopathology and sorology tests. The effective treatment of the disease is really hard; topic therapy is an alternative on nasal aspergillosis, but is not enough when the fungus has reached the soft tissues extra cavity, becoming necessary systemic therapy, which is longer and presents low efficacy. Although it has many descriptions of these diseases in available literature, in Brazil there are a few references about that. Concluding, canine aspergillosis could not forget by veterinary clinicians, because the fastest

Key words: *Aspergillus*; *Aspergillosis*; *Dogs*; *Fungi*

Introdução

Os fungos do gênero *Aspergillus* quando referidos como causadores de doença estão geralmente associados a infecções oportunistas^{8,11}.

A aspergilose invasiva aumentou sua importância em medicina humana com o surgimento dos primeiros casos de AIDS; em Medicina Veterinária a sua ocorrência também tem se relacionado a pacientes imunossuprimidos¹¹. Ambas as formas clínicas, a nasal e a disseminada, geralmente estão associadas a doenças intercorrentes³¹ e emprego de corticosteróides e/ou outras drogas imunossupressoras^{23,35}.

Estima-se que a aspergilose nasal seja uma das maiores causas de descarga nasal mucopurulenta crônica em cães, podendo representar mais de 30% dentre

as doenças respiratórias registradas^{3,28,34,36}; já a aspergilose disseminada é rara, mas documentada na literatura veterinária, principalmente em cães da raça pastor alemão^{1,5,11,13,19,24,35}. Esta raça é considerada como a mais predisposta à infecção, talvez devido a uma deficiência nas respostas imunes, tanto celular como humoral^{6,11,22}.

Embora se disponha de diversos registros dessas doenças na literatura mundial, ainda são escassas suas descrições em nosso país.

Etiologia

O gênero *Aspergillus* apresenta mais de 180 espécies¹⁵, que são sapróbias e oportunistas^{1,11,15,23,25-26,30,35}. As diferentes espécies podem ser isoladas de matéria orgânica, solo, água, detritos vegetais, ar atmosférico e

* Médica Veterinária Autônoma, graduada pela Universidade Paulista (UNIP).

** Professora Doutora dos Cursos de Graduação em Medicina Veterinária e Pós-Graduação em Imunopatologia Veterinária da UNIP. Pesquisadora do Grupo de Pesquisa em Clínica e Doenças Infecciosas Veterinárias – CLININFEC-CNPq. E-mail: selene@uol.com.br

são freqüentemente contaminantes em laboratórios^{2,15,25}.

Aspergillus spp. se caracterizam por apresentar conidióforo que termina em uma vesícula recoberta por fiáldes, a partir da qual se originam os conídios, hialinos ou pigmentados em seu micélio aéreo, que dão coloração ao fungo^{2,15,25}. As espécies são classificadas de acordo com a morfologia das fiáldes, forma, cor, parede celular das vesículas, dos conidióforos e conídios¹⁵.

As espécies de maior importância em Medicina Veterinária como causadores de aspergilose são *A. fumigatus*, *A. terreus* e *A. deflexus*, embora muitas outras espécies já tenham sido descritas causando doença no homem e nos animais^{7,15,25}. *Aspergillus terreus* é comumente associado a doenças sistêmicas e *A. fumigatus* a infecções localizadas^{1,11,30}.

Epidemiologia

Os fungos do gênero *Aspergillus* são de distribuição mundial, com algumas espécies ocorrendo em alta porcentagem em países de clima quente e subtropical^{15,25}. Em vista da disseminação do agente etiológico na natureza, a aspergilose canina já foi descrita em países de quase todos os continentes^{1,4,7,13,18,24,30}.

A aspergilose afeta todos os mamíferos e aves. Em aves a doença é mais comum e de caráter contagioso, em mamíferos é menos freqüente e ocorre como uma doença individual, não contagiosa^{2,8,35}. A doença é adquirida pelos cães geralmente por inalação de produtos do ambiente, já que o fungo é ubíquo^{2,25}.

Existem diversos fatores que predispõem os cães à aspergilose, como condições climáticas inadequadas, diminuição da imunidade do hospedeiro, uso excessivo de antibióticos e predisposição genética^{8,34}. O uso prolongado de corticosteróides e drogas imunossupressivas²³, *diabetes mellitus*, tratamentos quimioterápicos podem causar no animal um estado de neutropenia persistente, que aumenta a incidência de aspergilose disseminada⁶; no entanto, a aspergilose nasal em cães pode ocorrer em animais imunocompetentes⁸.

Cães de qualquer idade podem manifestar a doença, sendo que 40% dos animais apresentam três anos ou menos e 80% menos de oito^{18,29,30}.

Raças dolicocefalas e mesaticéfalas são as mais acometidas, raramente ocorrendo aspergilose em braquicéfalas^{4,11,28,30,35-36}, embora, até o momento, este aspecto não esteja elucidado.

Cães da raça pastor alemão, de dois a oito anos de idade, são os mais susceptíveis à doença^{1,5-6,8,10-11,13,18,23-24,28,34-35}, provavelmente devido a um defeito imunológico transmitido geneticamente^{1,11,23,26,32,35}. Nesta raça verifica-se uma deficiência funcional nas células NK (*natural killer*), linfócitos T e produção de citocinas^{6,24}. Paralelamente, outros estudos mencionam uma diminuição da resposta imune humoral, com baixas concentrações de IgA e/ou IgM contra o fungo, nesses animais^{1,6,26}.

Patogenia

Embora a patogenia dos fungos do gênero *Aspergillus* ainda não seja perfeitamente conhecida, estes são

produtores de hemolisinas, proteases e micotoxinas^{12,25}.

A capacidade de invasão do agente está ligada à virulência da espécie e à dose infectante (quantidade de conídios que foi inalada)^{11,35}.

A principal porta de entrada tanto na aspergilose nasal, quanto na disseminada é a via respiratória^{11,25}.

Conídios de *Aspergillus sp* são constantemente inalados do ambiente, mas raramente causam doença devido à proteção natural das vias aéreas. Os mecanismos de defesa incluem limpeza mucociliar das vias respiratórias superiores, proteínas de defesa antifúngicas produzidas pelo epitélio respiratório, glicoproteínas que impedem a ligação do fungo ao epitélio, secreção de IgA, e fagocitose pelos polimorfonucleares e macrófagos¹¹.

Aspergilose nasal

Na forma não invasiva da aspergilose nasal, ocorre a formação de um aspergiloma (bola fúngica) que se organiza na cavidade nasal, mas não invade a mucosa, sendo esta forma considerada rara em cães, mas freqüente em humanos^{11,15,30}.

A forma invasiva é a mais comum em cães e, embora, as lesões sejam limitadas à cavidade e aos seios paranasais, causam marcada destruição da mucosa e atingem os tecidos moles periorbitais e ossos^{18,30}.

Aspergilose disseminada

Na aspergilose disseminada os esporos são inalados^{1,11}, penetram nos pulmões, atingindo em seguida a corrente sanguínea, ocorrendo fungemia^{11,30}. Após esta disseminação, o agente atinge seus sítios mais comuns: discos intervertebrais, baço, coração, ossos, glomérulos renais e olhos^{11,30}.

A formação de microêmbolos e estase vascular são importantes fatores para a patogenia da aspergilose disseminada, porque as colônias desenvolvem-se em áreas com menor fluxo sanguíneo^{1,8}. É comum a presença de broncopneumonia necrosante ou hemorrágica, com reação inflamatória aguda, neutrofílica, com vasos da periferia apresentando trombozes que levam ao infarto pulmonar¹⁵.

Sinais clínicos

Os sinais clínicos da doença variam de acordo com o órgão afetado, a extensão das lesões, o tempo de evolução e a resistência do hospedeiro¹⁵.

Aspergilose nasal

A aspergilose nasal é uma doença inflamatória, que causa tipicamente rinites e sinusites^{21,30,36}. Os sinais clássicos são intensa descarga nasal mucopurulenta ou serosanguinolenta, ulcerações das partes externas das narinas e desconforto facial, com dor^{14,18-19,21,30,36}. A descarga nasal pode ser uni ou bilateral, podendo ocorrer despigmentação das narinas^{4,19}, e mesmo osteomielite dos seios paranasais³⁶.

Aspergilose disseminada

Na maioria dos casos de aspergilose disseminada ocorrem discoespondilites e osteomielites^{1,5,8,13}. Os sinais de lesões vertebrais incluem dor em membros, na região cervical e relutância ao levantar, correr ou saltar¹¹.

Ainda há sinais não específicos como piroxia, anorexia, perda de peso, fraqueza, vômitos, sinais de envolvimento do sistema nervoso central, linfadenomegalia, uveítes, poliúria e polidipsia^{8,11}.

Quando uveítes são detectadas em cães da raça pastor alemão deve-se fazer pesquisa de aspergilose, pois em cerca de um terço dos casos de uveíte pode-se detectar aspergilose disseminada ocorrendo concomitantemente¹⁰.

Pneumonia fúngica por *Aspergillus sp* também é comum, causando dispnéia e expectoração sanguinolenta; na endoscopia pode ser observado sangue nos lobos craniais e na radiografia enfisema pulmonar e massas fúngicas²².

Em doença disseminada, principalmente causada por *A. terreus*, pode ocorrer aspergilose renal, com sinais como poliúria, polidipsia, incontinência urinária e hematuria³².

Patologia

As alterações macroscópicas incluem granulomas pálidos disseminados por diversos órgãos, medindo de 2 a 20 mm^{8,11}. O infiltrado celular é composto predominantemente de neutrófilos, sendo observados também macrófagos e células gigantes⁸.

Diagnóstico

O diagnóstico definitivo da aspergilose é difícil e geralmente é realizado quando a doença já progrediu demasiado, dificultando o sucesso do tratamento^{10,18,35}. Muitas técnicas podem ser aplicadas para o diagnóstico da doença, embora um único teste geralmente não seja o suficiente para um diagnóstico definitivo^{8,11,17,28-29}.

Aspergilose nasal

Visualização direta

Uma técnica simples é o uso de otoscópio com auxílio de luz forte nas narinas, porque o fungo destrói o tecido local abrindo um grande espaço, o que facilita a visualização da região. As colônias geralmente aparecem amarelas, brancas ou verde-claras^{11,30}. A destruição tecidual também facilita a introdução de um endoscópio para a realização de rinoscopia, que é o método mais sensível para a visualização direta³⁰. Embora a rinoscopia permita a visualização direta de colônias e verificação de tecidos com anormalidades, não detecta problemas como destruição do septo nasal e outras alterações ósseas²⁸.

Exame histopatológico

Uma biópsia do tecido, guiada pelo endoscópio, seguida de exame histopatológico é uma boa forma de se visualizar as estruturas fúngicas³⁰. Esta técnica, além de confirmar a etiologia fúngica do processo, permite a vi-

sualização da reação granulomatosa característica^{2,11,25}. As colorações à base de prata são ideais na análise das hifas e estruturas reprodutivas do fungo^{8,25}.

Cultivo e identificação

Fragmentos de tecidos podem ser cultivados em ágar Sabouraud dextrose acrescido de cloranfenicol^{25,30}. A identificação dos fungos é feita pelo tamanho e comprimento dos conidióforos, formato das vesículas, tamanho e forma das cadeias de conídios e outros critérios morfológicos²⁵.

Diagnóstico por imagem

Quando a visualização direta do fungo e das lesões não é possível, podem ser usados exames radiográficos e tomografia computadorizada¹¹.

Exames radiográficos

O uso de exames radiográficos se configura em uma boa técnica para auxiliar no diagnóstico da aspergilose nasal, pois permite a avaliação da radiopacidade dos ossos²⁷⁻²⁸, visto que 80% dos cães apresentam aumento da radiotransparência, com eventual destruição óssea^{30,34}.

Tomografia computadorizada

A tomografia computadorizada é um método de diagnóstico por imagem superior ao exame radiográfico, pois através desta se obtêm parâmetros melhores do grau das lesões ósseas e da mucosa, avaliando o crânio em fatias, sem sobreposições^{11,27-29}.

Uma vez que os seios frontais são estruturas repletas de ar, possibilitam um contraste entre o ar e os tecidos moles e ossos, facilitando a visualização das lesões por esses métodos de diagnóstico por imagem²⁸.

Aspergilose disseminada

Exames hematológicos e bioquímicos

Anormalidades no hemograma como neutrofilia, eosinofilia e/ou monocitose podem ocorrer. Em testes bioquímicos, pode-se detectar aumento das proteínas totais e enzimas hepáticas (ALT, AST, FAL)^{8,11}.

Cultivo e identificação

De qualquer fragmento de órgão ou tecido lesado, e fluidos corpóreos, como sangue e urina, pode-se promover cultivo, isolamento e identificação das espécies de *Aspergillus*, na aspergilose disseminada²⁵⁻²⁶. Entretanto, muitas vezes o animal tem de ser submetido a procedimentos invasivos para obtenção das amostras clínicas.

Exame histopatológico

A partir de biópsias, o exame histopatológico pode ser realizado, como descrito para a aspergilose nasal, possibilitando a confirmação do diagnóstico¹¹.

Testes sorológicos

Embora testes sorológicos usados para se detectar os níveis de IgG anti-*Aspergillus* no soro sejam possíveis de se realizar empregando-se ELISA, imunodifusão em ágar gel e imunoelctroforese, estes são pouco confiáveis como método único de diagnóstico, pois podem ocorrer tanto falso-positivos, como negativos^{8,10-11}.

Diagnóstico por imagem

No diagnóstico por imagem radiográfica ou por tomografia computadorizada, podem ser observadas alterações condizentes com discoespondilites e osteomielites, que são as principais manifestações clínicas da aspergilose disseminada^{1,5,8,11,20,23-34}.

Tratamento

O tratamento efetivo da doença é comprovadamente difícil. Quanto mais rápido são o diagnóstico e o início do tratamento, melhores os resultados e a resolução da doença^{3,10,35}.

Existe um número limitado de drogas de eleição para o tratamento de infecções por *Aspergillus sp.* Pacientes com problemas pré-existentes e a nefro e hepatotoxicidade das drogas podem ser fatores limitantes na escolha do protocolo terapêutico¹¹.

A abordagem terapêutica mais utilizada consiste na remoção cirúrgica dos tecidos onde se encontram as colônias fúngicas, combinada com aplicação tópica e/ou sistêmica das drogas escolhidas^{32,35}.

A administração tópica de imidazólicos é mais efetiva que seu uso por via oral^{7,19}; entretanto, somente a terapia tópica não é suficiente quando o agente atingiu os tecidos moles, extra cavidade nasal, sendo necessária terapia sistêmica conjunta^{8,29}.

O uso sistêmico dos antifúngicos exige terapia prolongada^{13,36} e o sucesso limitado dessas drogas tem sido atribuído à pouca penetração delas nas colônias fúngicas e nos tecidos necrosados⁴, além da resistência natural apresentada por algumas espécies do gênero³³.

Aspergilose nasal

Tratamento invasivo

O tratamento invasivo consiste na colocação cirúrgica de catéteres, após anestesia, na cavidade nasal e seios frontais, e aplicação do medicamento duas vezes ao dia durante 7 a 10 dias, com os catéteres fixados ao animal, o que requer manutenção constante do paciente^{4,9}. As drogas mais utilizadas têm sido enilconazol e clotrimazol^{4,9,30,36}.

O tratamento invasivo apresenta resultados satisfatórios em muitos animais, mas ocorrem complicações como deslocamento dos catéteres, enfisema subcutâneo no pós-operatório e inapetência^{17,19,30}; complicações essas que impulsionaram a criação de uma nova técnica, não invasiva¹⁹.

Tratamento não invasivo

Na técnica não invasiva o medicamento é administrado com uso de catéter através das narinas, até preenchê-las de medicação^{3,4}. Para diminuir o risco de aspiração e perda da droga pela nasofaringe e trato respiratório inferior, o cão permanece em decúbito dorsal, com esponjas absorventes na orofaringe e nasofaringe (ao redor do tudo endotraqueal por onde é infundida a anestesia inalatória) e o *cuff* do tubo endotraqueal inflado para fechar a luz da traquéia^{4,19}.

A técnica não invasiva para infusão intranasal resulta em melhor distribuição do medicamento na cavidade nasal e em seios frontais do que a técnica de colocação cirúrgica de catéteres; além disso, pode ser infundida maior quantidade de medicamento e o risco de aspiração é menor¹⁹.

A droga de eleição para a infusão é o clotrimazol numa solução de propilenoglicol, com aplicação sob pressão por um período de uma hora^{18,30}. Num estudo com 60 cães tratados com clotrimazol por esta técnica, 65% tiveram resolução do problema com um único episódio de infusão de medicamento¹⁹.

As complicações da utilização da técnica não invasiva são ocorrência de espirros durante a infusão, edema de faringe, vômitos e aspiração acidental da solução^{4,19,30}.

Tratamento via endoscópio

Por causa das dificuldades inerentes aos procedimentos anteriores surgiu um novo tratamento, guiado por endoscópio, que só é possível em animais com lesões extensas, onde a passagem de ar fica aumentada¹⁷. O tratamento utilizando endoscópio, para guiar os catéteres, tem sido empregado principalmente em animais que apresentam "bola fúngica" na cavidade nasal²⁹. A infusão de medicamentos é feita através dos catéteres que, com o auxílio do endoscópio, são levados até os seios frontais. Neste tipo de tratamento realiza-se um debridamento meticuloso, lavagem local com solução salina, para remoção máxima de tecido necrosado³⁶, o que aumenta a absorção da droga³¹.

Na técnica guiada por endoscópio tem-se obtido alta taxa de sucesso no tratamento dos pacientes testados; embora descarga nasal, espirros e aspiração da droga possam ocorrer^{17,36}.

Embora as técnicas não invasivas também necessitem de anestesia do animal, por não se tratarem de cirurgia, o desconforto para o paciente é menor, assim como o custo para o proprietário³¹.

Conceição *et al.*⁷ (2005) testaram em um cão com aspergilose nasal a associação do tratamento local com o sistêmico, com instilação de clotrimazol nas narinas, a cada oito horas, e itraconazol via oral, a cada doze horas. Embora se tratando de apenas um caso, chama atenção a simplicidade do tratamento, uma vez que quatro meses após o início da medicação o animal apresentava cura clínica.

Aspergilose disseminada

O tratamento para aspergilose disseminada é de longa duração e ainda é um desafio¹¹. Este consiste em suporte com fluidoterapia e uso sistêmico de anfotericina B associada a um azol^{8,15}.

Na classe dos azóis, cetoconazol, itraconazol, fluconazol, clotrimazol e enilconazol demonstram ação *in vitro* contra grande variedade de espécies de *Aspergillus*, sendo as drogas mais empregadas tanto na aspergilose nasal canina, como na disseminada^{8,11,30}. Na clínica médica humana, entretanto, se tem obtido resultados favoráveis na aspergilose disseminada apenas com poucas drogas: anfotericina B, itraconazol, voriconazol e caspofunginas^{16,33}; sendo imprescindível a identificação da espécie causadora do processo, pois *A. terreus* é resistente à anfotericina B³³.

No tratamento sistêmico, quando se emprega anfotericina B há necessidade de internação do paciente, pois a droga requer aplicação endovenosa lenta; ainda, o animal deve sofrer monitoramento sistemático, pois é droga nefrotóxica^{11,15,30}.

Prognóstico

O diagnóstico precoce é provavelmente o aspecto mais importante para o bom prognóstico da aspergilose canina¹. Cães com aspergilose nasal têm prognóstico mais favorável do que com doença disseminada^{8,11}.

Conclusões

1. Provavelmente a aspergilose canina seja pouco relatada em nosso país, devido à falta de diagnóstico, uma vez que somente a história e os sinais clínicos não possibilitam a confirmação da doença.

2. Falhas no tratamento geralmente são decorrentes do diagnóstico tardio, da espécie de *Aspergillus* envolvida no processo e, ainda, de deficiências imunológicas dos animais^{11,21}.

3. O advento de técnicas mais simples de tratamento, além da pesquisa de novos antifúngicos, mais eficazes e com menores efeitos colaterais, aumentarão as chances de sucesso no tratamento de animais com aspergilose.

Referências

- Berry WL, Leisewitz AL. Multifocal *Aspergillus terreus* discospondylitis in two German Shepherd dogs. J South African Vet Assoc. 1996;67(4):222-8.
- Biberstein EL, Zee YC. Tratado de microbiologia veterinária. Zaragoza: Acribia; 1994.
- Bray JP, White RAS, Lascelles BDX. Treatment of canine nasal aspergillosis with a new non-invasive technique. Failure with itraconazole. J Small Anim Pract. 1998;39(5):223-6.
- Burbidge HM, Clark WT, Read R, Labuc R, Davey T, Broome C. Canine nasal aspergillosis: results of treatment using clotrimazole as a topical agent. Aust Vet Pract. 1997;27(2):79-83.
- Butterworth SJ, Barr FJ, Pearson GR, Day MJ. Multiple discospondylitis associated with *Aspergillus* species infection in a dog. Vet Rec. 1995;136(2):38-41.
- Clercx C, McEntee K, Snaps F, Jacquinet E, Coignoul F. Bronchopulmonary and disseminated granulomatous disease associated with *Aspergillus fumigatus* and *Candida* species infection in a golden retriever. J Am Anim Hosp Assoc. 1996;32(2):139-45.
- Conceição LF, Vieira PM, Koshiyama MH, Oliveira NG, Lourenço MLG, Torres MLM. Tratamento da aspergilose nasal com o uso não invasivo de clotrimazol tópico associado a itraconazol sistêmico em cão. In: Anais do 5º Congresso Paulista de Clínicos Veterinários de Pequenos Animais; 2005; São Paulo, SP. p.117.
- Day MJ. Canine disseminated aspergillosis. In: Greene CE. Infectious diseases of the dog and the cat. 2ª ed. Philadelphia: Saunders; 1998. p.409-12.
- Friend E J, Willians JM, White RAS. Invasive treatment of canine nasal aspergillosis with topical clotrimazole. Vet Rec. 2002;151(10):298-9.
- Garcia ME, Caballero J, Cruzado M, Andrino M, Gonzalez JF, Blanco JL. The value of the determination of anti-*Aspergillus* IgG in the serodiagnosis of canine aspergillosis: comparison with galactomannan detection. J Vet Med Series B. 2001;48(10):743-50.
- Harkin KR. Aspergillosis an overview in dogs and cats. Vet Med. 2003;98(7):602-18.

12. Kamei K, Watanabe A. *Aspergillus* mycotoxins and their effect on the host. *Med Mycol.* 2005;43 Suppl.1:S95-9.
13. Kelly SE, Shaw SE, Clarck WT. Long-term survival of four dogs with disseminated *Aspergillus terreus* infection treated with itraconazole. *Aust Vet J.* 1995;72(8):311-3.
14. Kohn B, Kittner A, Werner H, Schimitz S, Rudolph R, Brunnberg L. Nasale aspergillose beim Hund-Diagnostik und Therapie. *Kleintierpraxis.* 2002;47(7):415.
15. Lacaz CS, Porto E, Martins JEC, Heins-Vaccari E, Melo NT. *Tratado de micologia médica – Lacaz.* 9ª ed. São Paulo: Sarvier; 2002.
16. Lewis RE, Kontonyiannis DP. Micafungin in combination with voriconazole in *Aspergillus* species: a pharmacodynamic approach for detection of combined antifungal activity *in vitro*. *J Antimicrob Chem.* 2005;56(5):887-92.
17. McCullough SM, McKiernan BC, Grodsky BS. Endoscopically placed tubes for administration of enilconazole for treatment of nasal aspergillosis in dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 1998;212(1):67-9.
18. Matera J, Kogika M, Stopiglia A, Oliveira SM, Costa EO, Coutinho SD, *et al.* Relato de caso clínico de aspergilose nasal em cão. *In: Anais do 10º Congresso Brasileiro de Clínicos Veterinários de Pequenos Animais;* 1987; Guarujá, SP. p.38.
19. Mathews KG, Davidson AP, Koblik PD, Richardson EF, Komtebedde J, Pappagianis D, *et al.* Comparison of topical administration of clotrimazole through surgically placed versus nonsurgically placed catheters of treatment of nasal aspergillosis in dogs: 60 cases. *J Am Vet Med Assoc.* 1998;213(4):501-6.
20. Moore AH, Hanna FY. Mycotic osteomyelitis in a dog following nasal aspergillosis. *Vet Rec.* 1995;137(14):349-50.
21. Oosterhout ICAM. Nasal aspergillosis. In practice diagnosis and management. *Vet Q.* 1997;19 Suppl.1:S17.
22. Pape S, Kirchhoff A. Aspergillosis in a German Shepherd dog. *Kleintierpraxis.* 1996;41(5): 380.
23. Pastor J, Pumarola M, Cuenca R, Lavin S. Systemic aspergillosis in a dog. *Vet Rec.* 1993;132(6):412-3.
24. Perkins MC, Martin P, Krockenberger MB, Weeks K, Malik R. Cerebral phaeohyphomycosis in a young female German Shepherd. *Aust Vet Pract.* 2004;34(3):110-6.
25. Quinn PJ, Carter ME, Markey BK, Carter GR. *Clinical veterinary microbiology.* London: Wolfe Publishing; 1994.
26. Robinson WF, Connole MD, King TJ, Pitt JI, Moss SM. Systemic mycosis due to *Aspergillus deflectionis* in a dog. *Aust Vet J.* 2000;78(9):600-2.
27. Saunders JH, Bree HV. Comparison of radiography and computed tomography for the diagnosis of canine nasal aspergillosis. *Vet Radiol Ultras.* 2002;44(4):414-9.
28. Saunders JH, Clercx C, Snaps FR, Sullivan M, Duchateau L, Bree JH, *et al.* Radiographic, magnetic resonance imaging, computed tomographic, and rhinoscopic features of nasal aspergillosis in dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 2004;225(11):1703-12.
29. Saunders JH, Duchateau L, Stork C, Bree HV. Use of computed tomography to predict the outcome of a noninvasive intranasal infusion in dogs with nasal aspergillosis. *Can Vet J.* 2003;44(4):305-11.
30. Sharp NJH. Canine nasal aspergillosis-penicilliosis. *In: Greene CE. Infectious diseases of the dog and the cat.* 2nd ed. Philadelphia: Saunders; 1998. p.404-9.
31. Smith SA, Andrews G, Biller DS. Management of nasal aspergillosis in a dog with a single, noninvasive intranasal infusion of clotrimazole. *J Am Anim Hosp Assoc.* 1998;34(6):487-92.
32. Starkey RJ, McLoughlin MA. Treatment of renal aspergillosis in a dog using nephrostomy tubes. *J Vet Int Med.* 1996;10(5):336-8.
33. Sutton DA, Sanche SE, Revankar SG, Fothergill AW, Rinaldi MG. *In vitro* amphotericin B resistance in clinical isolates of *Aspergillus terreus* with a head-to-head comparison to voriconazole. *J Clin Microbiol.* 1999;37(7):2343-5.

34. Tasker S, Knottenbelt CM, Munro EAC, Stonehewer J, Simpson JW, Mackint AJ. Aetiology and diagnosis of persistent nasal disease in the dog: a retrospective study of 42 cases. *J Small Anim Pract.* 1999;40(10): 473-8.
35. Tell LA. Aspergillosis in mammals and birds: impact in veterinary medicine. *Med Mycol.* 2005; 43 Suppl.1:S71-3.
36. Zonderland JL, Stork CK, Saunders JH, Hamaide AJ, Balligand MH, Clercx CM. Intranasal infusion of enilconazole for treatment of sinonasal aspergillosis in dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 2002; 22(10):1421-5.

Recebido em 17/10/2006

Aceito em 10/01/2007