



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CAMPUS CURITIBANOS  
COORDENADORIA ESPECIAL DE BIOCÊNCIAS E SAÚDE ÚNICA  
CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA

Mariana Almeida Oliveira

**MENINGOENCEFALITE GRANULOMATOSA EM CÃO:  
RELATO DE CASO**

Curitibanos

2021

Mariana Almeida Oliveira

**MENINGOENCEFALITE GRANULOMATOSA EM CÃO:  
RELATO DE CASO**

Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação em Medicina Veterinária do Centro de Ciências Rurais da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito para a obtenção do título de Bacharel em Medicina Veterinária.

Orientador: Profº Drº Malcon Andrei Martinez Pereira.

Curitibanos  
2021

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Mariana Almeida Oliveira

**MENINGOENCEFALITE GRANULOMATOSA EM CÃO:  
RELATO DE CASO**

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do Título de Bacharelado em Medicina Veterinária e aprovado em sua forma final pela seguinte banca:

Curitiba, 13 de maio de 2021.

---

Prof. Dr. Malcon Andrei Martinez Pereira,  
Coordenador do Curso

**Banca Examinadora:**

---

Prof. Dr. Malcon Andrei Martinez Pereira  
Orientador  
Universidade Federal de Santa Catarina

---

Me. Jairo Nunes Balsini  
Avaliador  
Universidade do Sul de Santa Catarina

---

Me. Milton Mikio Morishin Filho  
Avaliador  
Hospital Animal Clinic – Curitiba- PR

## **AGRADECIMENTOS**

Dedico este trabalho à minha mãe, Angela Fátima de Almeida, que sempre me incentivou e não mediu esforços para fazer com que o sonho se tornasse realidade, mesmo diante das dificuldades que a vida impôs a ela. Obrigado por tudo, à senhora é o meu porto seguro e minha inspiração de vida.

As minhas amigas e supervisoras de estágio desde o início da faculdade, Maysa Bonades Marcondes e Renata Alves Cordova que me proporcionaram a chance de iniciar em um estágio desde o primeiro semestre de faculdade, onde certamente teve grande valia, pois desde o início consegui entrelaçar a teoria com a prática, facilitando no meu aprendizado. Obrigado por sempre me estenderam a mão e por me incentivarem.

Ao meu orientador, Malcon Andrei Martinez Pereira, que além de professor se tornou um orientador, mestre de vida e um grande amigo. Obrigado sempre me incentivar, pelos conselhos e até mesmo pelas brigas quando necessárias. Obrigado por ter aceitado a ser meu orientador.

Ao meu supervisor de estágio no CENV Newton Rafael Bastos e a médica veterinária Paula Gonzalez, a vocês o meu muito obrigado por todo conhecimento adquirido nesse tempo, por toda paciência, pelas brincadeiras e principalmente pelo acolhimento que tive no CENV. Meu muito obrigado aos demais médicos veterinários que tive o prazer de conhecer e conviver nesta jornada.

Aos amigos que a UFSC me proporcionou conhecer e aos que conheci durante o estágio. Sou extremamente grata por tê-los na minha vida, vocês tornaram o caminho mais fácil e prazeroso. Obrigado por serem a minha segunda família.

## RESUMO

A meningoencefalite granulomatosa (MEG) é uma doença inflamatória sem etiologia conhecida do sistema nervoso central que acomete principalmente cães jovens e de porte pequeno. Os sinais clínicos são variados em dependência da região neuroanatômica acometida. O objetivo desta monografia é relatar um caso de MEG em um canino, *Shih-Tzu*, fêmea, castrada, quatro anos de idade e pesando 6,2 Kg, atendido no Centro Especializado de Neurologia Veterinária (CENV), em Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil. A queixa tratava-se de diversos episódios convulsivos, acompanhado déficit na reação de ameaça do olho direito. Foram solicitados exames complementares, sem serem encontradas alterações no hemograma e bioquímicos, contudo no exame de imagem de ressonância magnética (RM) evidenciaram-se áreas de hipersinal, compatíveis com processo inflamatório nos lobos piriformes e cerebelo. A análise do líquido cefalorraquidiano e na sorologia para doenças infecciosas não foram observados alterações significativas. Com base nos sinais clínicos neurológicos e nos achados dos exames complementares chegou-se ao diagnóstico presuntivo de meningoencefalite granulomatosa. O tratamento instituído consistiu em ciclos de aplicação de citarabina na dose de 200 mg/m<sup>2</sup>, iniciando com o intervalo entre as aplicações de três semanas por três ciclos, posteriormente quatro semanas por três ciclos, posteriormente seis por um ciclo e oito semanas por um ciclo, seguido de alta clínica. O paciente apresentou resposta satisfatória ao tratamento, havendo a remissão dos sinais clínicos, principalmente os neurológicos.

## **ABSTRACT**

Granulomatous meningoencephalitis (MEG) is an inflammatory disease with no known etiology of the central nervous system that affects mainly young dogs of small size. The clinical signs are varied depending on the affected neuroanatomical region. The purpose of this monograph is to report a case of MEG in a canine, Shih-Tzu, female, neutered, four years old and weighing 6.2 kg, attended at the Specialized Center for Veterinary Neurology (CENV), in Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil. The complaint was about several convulsive episodes, a deficit accompanied by the threatening reaction of the right eye. Complementary exams were requested, with no changes in the blood count and biochemistry, however, in the magnetic resonance imaging (MRI) exam, areas of hypersignal were found, compatible with the inflammatory process in the pyriform lobes and cerebellum. An analysis of cerebrospinal fluid and serology for infectious diseases did not show any relevant changes. Based on the neurological signs and the findings of the complementary exams, the presumptive diagnosis of granulomatous meningoencephalitis was reached. The treatment instituted consists of cycles of application of cytarabine at a dose of 200 mg / m<sup>2</sup>, starting with the interval between applications of three weeks for three cycles, then four weeks for three cycles, then six for one cycle and eight weeks for one cycle , followed by clinical discharge. The patient presents a satisfactory response to treatment, with remission of clinical signs, especially neurological ones.

## **LISTA DE FIGURAS**

<b>Figura 1:</b> Divisões do Sistema Nervoso de Pequenos Animais.....	15
<b>Figura 2:</b> Segmentos Medulares em um Canino.....	18

<b>Figura 3:</b> Exame de imagem de Ressonância Magnética (RM).....	33
<b>Figura 4:</b> Exame de imagem de Ressonância Magnética (RM) controle.....	36



## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Principais Doenças Inflamatórias do SNC causada por Microorganismos Infeciosos em Cães.....	11
<b>Tabela 2.</b> Principais Características Clínicas e Histológicas das MEG.....	13
<b>Tabela 3.</b> Sinais Clínicos decorrentes de lesões no Prosencéfalo.....	19
<b>Tabela 4.</b> Sinais Clínicos decorrentes de lesões no Cerebelo.....	20
<b>Tabela 5.</b> Sinais Clínicos decorrentes de lesões no Tronco Encefálico.....	21
<b>Tabela 6.</b> Achados encontrados na análise de LCR de acordo com o agente/doença base.....	25
<b>Tabela 7.</b> Resumo das terapias imunomoduladoras utilizadas no tratamento de MEG .....	27
<b>Tabela 8.</b> Resultado de análise clínica de amostra sanguínea para realização de eritrograma .....	31
<b>Tabela 9.</b> Resultado de análise clínica de amostra sanguínea para realização de leucograma.....	32
<b>Tabela 10.</b> Resultado de análise clínica de amostra sanguínea para realização de perfil bioquímico.....	32
<b>Tabela 11.</b> Resultado de análise do LCR .....	33
<b>Tabela 12.</b> Resultado da sorologia realizada com LCR para agentes infecciosos.....	34
<b>Tabela 13.</b> Protocolo infusão intravenosa de citarabina para tratamento de MEG em paciente canino, no CENV - POA.....	34
<b>Tabela 14.</b> Resultado de análise do LCR controle .....	35

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CENV	Centro Especializado em Neurologia Veterinária
FIV	Vírus da Imunodeficiência Felina
LEN	Leucoencefalite Necrosante
LCR	Líquido Cefalorraquiano
MARE	Meningite – Arterite responsiva a Esteroide
MED	Meningoencefalomielites de Etiologia não Conhecida
MED	Meningoencefalomielite Granulomatosa
MEN	Meningoencefalite Necrosante
NC	Nervos Cranianos
NMI	Neurônios Motores Inferiores
NMS	Neurônios Motores Superiores
PIF	Peritonite Infecciosa Felina
PCR	Reação de Cadeia Polimerase
QA	Quociente de Albumina
RPL	Reflexo Pupilar a Luz
RM	Ressonância Magnética
SARA	Sistema Ativador Reticular Ascendente
SNC	Sistema Nervoso Central
TC	Tomografia Computadorizada

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	11
<b>2 REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	15
<b>2.1 ANATOMIA DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL</b> .....	15
2.1.1 ENCÉFALO .....	16
2.1.1.1 PROSENCÉFALO .....	16
2.1.1.2 TRONCO ENCEFÁLICO .....	16
2.1.1.3 CEREBELO .....	17
2.1.2 MEDULA ESPINAL .....	17
<b>2.2 SINAIS CLÍNICOS E LOCALIZAÇÃO NO SISTEMA NERVOSO</b> .....	19
2.2.1 LESÕES EM PROSENCÉFALO.....	19
2.2.2 LESÕES EM CEREBELO.....	19
2.2.3 LESÕES EM TRONCO ENCEFÁLICO.....	20
2.2.3 LESÕES EM MEDULA ESPINAL .....	21
<b>2.3 MENINGOENCEFALITE GRANULOMATOSA</b> .....	22
2.3.1 SINAIS CLÍNICOS.....	23
2.3.2 DIAGNÓSTICO.....	24
2.3.3 TRATAMENTO .....	25
2.3.4 PROGNÓSTICO .....	26
2.3.5 ACHADOS PATOLÓGICOS.....	29
<b>2.4 CITARABINA</b> .....	30
<b>3 RELATO DE CASO</b> .....	31
<b>4 DISCUSSÃO</b> .....	36
<b>5 CONCLUSÃO</b> .....	41
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	42

## 1 INTRODUÇÃO

As lesões inflamatórias no sistema nervoso central (SNC) são de extrema importância na medicina veterinária, tornando-se um desafio para o médico veterinário por causarem comprometimento neurológico grave e várias doenças serem de caráter zoonótico. Essas lesões inflamatórias se caracterizam pela presença de leucócitos no encéfalo (encefalite), na medula espinal (mielite) ou nas meninges (meningite), sendo possível observar o processo inflamatório em mais de uma área do sistema nervoso. As afecções inflamatórias do SNC são classificadas em encefalomiелites de origem conhecida e as encefalomiелites de etiologia não conhecida (JERICÓ; ANDRADE NETO; KOGIKA, 2015).

As encefalomiелites de origem conhecida são lesões inflamatórias devido à presença de organismos infecciosos (vírus, bactérias e fungos) ou parasitários (especialmente protozoários). Na Tabela 1 são apontadas algumas causas importantes de meningoencefalite infecciosas e seus aspectos clínicos e clínico-patológicos em cães e gatos (BIRCHARD; SHERDING, 2008; JERICÓ; ANDRADE NETO; KOGIKA, 2015).

**Tabela 1.** Principais doenças inflamatórias do SNC causada por microorganismos infecciosos em cães e gatos.

<b>Doença/ microorganismo</b>	<b>Idade típica de início</b>	<b>Início/ progressão</b>	<b>Região/Sinais clínicos</b>	<b>Características típicas no LCR</b>
Peritonite Infecciosa Felina (PIF) (coronavírus)	Jovens (< 2 anos)	Moderado a rápido	Tronco encefálico, medula espinal ou cerebral (podem ser multifocais)	Supurativas ou mistas; proteína muito elevada
Criptococose ( <i>Cryptococcus neoformans</i> )	Qualquer idade (em cães frequentemente jovens (< 1 ano))	Lento a moderado	Tronco encefálico (podem ser multifocais)	Mistas (predominantemente mononucleares ou eosinofílicas); proteína moderada a alta.
Toxoplasmose ( <i>Toxoplasma gondii</i> )	Adulto	Moderado a rápido	Tronco encefálico (podem ser focais ou multifocais), cerebrais, cerebelares, medula espinal ou sinais de raiz nervosa	Mononucleares discretas a moderadas; raros eosinófilos; proteína moderada
Vírus da imunodeficiência felina (FIV) (lentivírus)	Adulto	Lento	Cerebrais (alteração de comportamento, demência, peambulação)	Linfocíticas discretas; proteína normal
Raiva (rabdovírus)	Qualquer idade	Rápido	Em gatos: cerebrais (alteração de comportamento, irritação, convulsões) –	Em gatos: linfocíticas normais a discretas; proteína normal ou discreta. Em cães: mononucleares

			podem ser multifocais. Em cães: sinais de medula espinal, tronco encefálico e/ou cerebrais (podem ser multifocais)	normais ou discretas; proteína normal ou discreta.
Cinomose canina (paramixovírus)	Jovens (< 1 ano)	Moderado a rápido	Cerebrais, tronco encefálico, cerebelares ou medula espinal (podem ser multifocais)	Linfocíticas normais a moderadas; proteína discreta
Erliquiose ( <i>Ehrlichia canis</i> )	Adulto	Moderado a rápido	Difusas ou multifocais; frequentemente componentes vestibulares central; dor cervical	Mistas ou supurativas; proteína moderada
Neosporose ( <i>Neospora caninum</i> )	Jovens (<1 ano), raramente adultos até 7 anos	Rápido	Paresia caudal, artrogripose ou tetraparesia (medula espinal); sinais mais generalizados, incluindo sinais de tronco cerebral e sinais cerebrais em adultos	Não supurativas, proteína moderada
Pseudo-raiva (herpesvírus)	Qualquer idade	Rápido	Hiperestesia; sinais de medula espinal e tronco encefálico (frequentemente multifocais)	Mononucleares moderada e proteína moderada

Fonte: Adaptado de Birchard e Sherding (2008) por Oliveira (2021).

As encefalomyelites de etiologia não conhecida (MED) é uma síndrome de doenças inflamatórias idiopáticas não infecciosas, ou seja, não se tem conhecimento sobre a causa exata. Contudo, segundo Coates e Jeffery (2014), presume-se que estejam relacionadas a processos genéticos e imunomediados onde exista um fator desencadeante para os sinais da doença em cada cão em um momento específico. Agentes suspeitos incluem: gatilhos antigênicos ambientais ou infecciosos, que ativam as células auto-reativas no SNC, embora nenhum agente tenha sido confirmado no desenvolvimento da doença. As MED são divididas em subtipos com base principalmente na região de acometimento e nas suas características histopatológicas (Tabela 2). Esses subtipos incluem a meningoencefalite granulomatosa (MEG), meningoencefalite necrosante (MEN), leucoencefalite necrosante (LEN), meningite-arterite responsiva a esteroide (MARE), entre outras (JERICÓ; ANDRADE NETO; KOGIKA, 2015).

**Tabela 2.** Principais características clínicas e histológicas das MED.

	<b>MEG</b>	<b>MEN</b>	<b>LEN</b>
Raças	Principalmente raças de pequeno porte - Terriers e Poodles	Principalmente raças de pequeno porte – Pug, Maltês e Shih-Tzu	Principalmente raças de pequeno porte – Yorkshire Terrier, Maltês, Shih-Tzu, Buldogue Francês
Idade	Animais de meia idade e jovens, podendo acometer qualquer idade	Geralmente jovens adultos com idade média de 2 anos	Geralmente jovens adultos com idade média de 4 anos e meio
Início	Início agudo, subagudo ou crônico	Início agudo	Início progressivo agudo ou crônico
Região / sinais clínicos	Cérebro anterior, cérebro posterior, medula espinhal	Prosencéfalo	Prosencéfalo e sinais do rombencéfalo
Déficits neurológicos	Focais ou multifocais. Andar em círculo, crises epiléticas, cegueira. Comum a observação de sinais vestibulares.	As crises epiléticas são o sinal mais comum assim como andar em círculo e cegueira central	Inclinação de cabeça, alterações na atividade mental, paresia/paralisia. O andar em círculo também é comum.
Características de exame de imagem – ressonância magnética (RM)	Lesão multifocal ou difusa hiperintensiva em T2W e FLAIR sequências; contraste T1W variável. Efeito em massa	Assimétrico, multifocal lesões aparecem iso a hipointenso em T1W e hiperintenso em T2W e FLAIR sequências; contraste T1W variável realce do parênquima lesões; realce meníngeo; Efeito em massa; ventriculomegalia	Substância branca cerebral assimétrica e lesões do tronco cerebral. Lesões aparecem iso a hipointensos em T1W e hiperintenso em T2W e FLAIR sequências; contraste mínimo realce do parênquima lesões; falta de meningite realce e efeito de massa; variando ventriculomegalia
Características histológicas	Manguito perivascular de infiltrado mononuclear em substância branca, meninges, medula espinhal;	Necrose extensa assimétrica e cavitação; infiltrados mononucleares envolvem o córtex cerebral, corona radiata, substância branca subcortical; astrogliose reativa proeminente áreas de cavitação; inflamação pode ocorrer em tronco cerebral e cerebelo;	Necrose extensa assimétrica e cavitação; infiltrado mononuclear e astrogliose reativa proeminente áreas de cavitação; em substância branca predominantemente; meninges minimamente afetadas.

Fonte: Adaptado de Coates e Jeffery (2014) e Dewey e Costa (2017) por Oliveira (2021).

A maioria das doenças inflamatórias e/ou infecciosas do sistema nervoso afeta mais de um local resultando em doença multifocal, caracterizada em grande parte pelo seu início agudo, progressivo, multifocal a difuso, mas podendo haver sintomas localizados (JERICÓ; ANDRADE NETO; KOGIKA, 2015).

Para diagnóstico específico das doenças inflamatórias ou infecciosas do SNC, utiliza-se a análise do líquido cefalorraquidiano (LCR), imagens de ressonância magnética (RM) e testes sorológicos para as possíveis causas infecciosas (JERICÓ; ANDRADE NETO; KOGIKA, 2015). A análise do LCR é a prova diagnóstica que irá demonstrar, em casos de inflamação, um aumento na contagem de células e dos níveis de proteína, além de evidenciar a presença de outras células como leucócitos polimorfonucleares em doenças bacterianas, com predomínio de linfócitos em doenças virais e população mista de leucócitos em doenças fúngicas ou por protozoários (DI TERLIZZI; PLAT, 2009). As imagens de RM fornecem informações em relação à localidade anatômica e extensão das lesões inflamatórias (JERICÓ; ANDRADE NETO; KOGIKA, 2015).

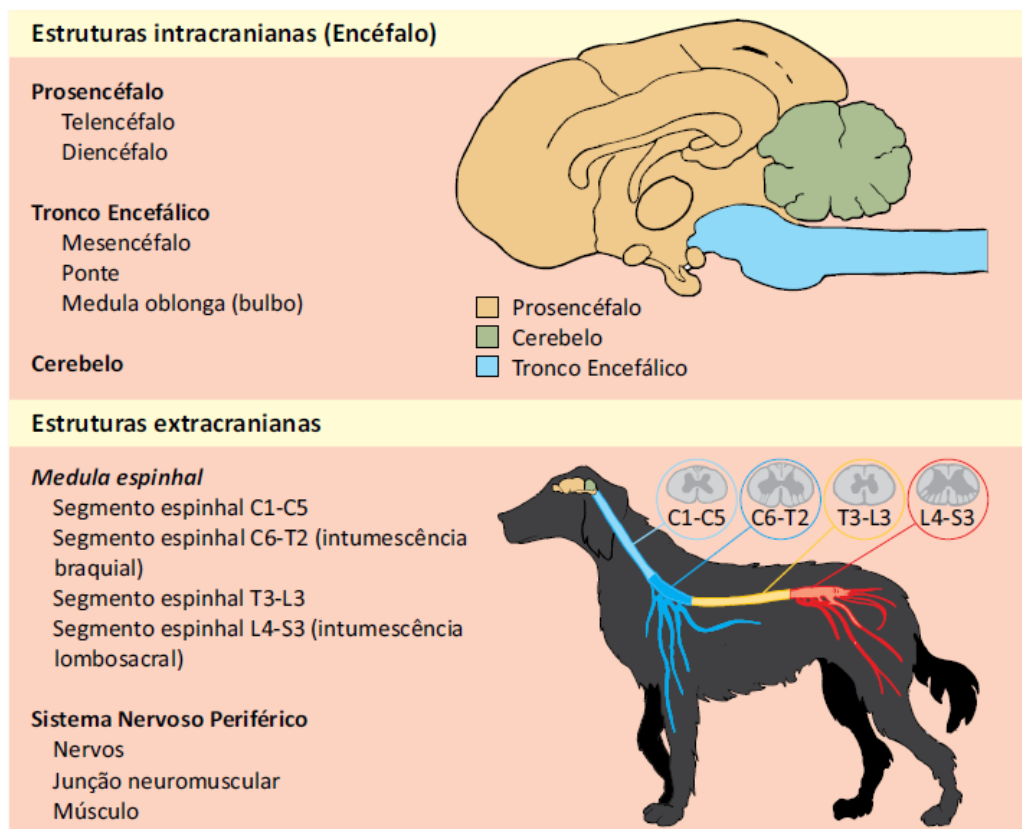
De acordo com Jericó, Andrade Neto e Kogika (2015) podemos citar a cinomose canina, peritonite infecciosa felina e meningoencefalite granulomatosa como sendo as causas mais comuns de doença inflamatória envolvendo o sistema nervoso, sendo que as demais doenças não são frequentemente observadas na rotina médica de pequenos animais.

A MEG muitas vezes negligenciada pelos médicos veterinários vem assumindo cada dia mais proporção na rotina médica, demonstrando a importância da área de neurologia veterinária. Isto impulsiona a busca por novos tratamentos que demonstrem uma boa eficácia, maior segurança e menores efeitos colaterais aos pacientes. A literatura internacional reporta vários casos sobre MEG e seus possíveis tratamentos focando no uso do antineoplásico citarabina (CROOK *et al.*, 2012; LOWRIE *et al.*, 2016; PASTINA *et al.*, 2018; CORNELIS *et al.*, 2019; JONES; MCGRATH; GUSTAFSON, 2019), enquanto nacionalmente existem poucos relatos. Neste sentido, com base nos argumentos apresentados e considerando a importância do tema, que discorre sobre a utilização do quimioterápico citarabina no tratamento de MEG em cães é que se apresenta este relato de caso acompanhado em um canino, atendido no setor de clínica médica do Centro de Especialização de Neurologia Veterinária (CENV), em Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 ANATOMIA DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Segundo König e Liebich (2014) e Dyce, Wensing e Sack (2010), o sistema nervoso é uma rede responsável pela interação de estímulo e resposta entre o ambiente e o organismo e pela regulação e coordenação de outros sistemas corporais. Apesar de ser um sistema único e íntegro, ocorre uma divisão de modo a se tornar didática (Figura 1), sendo utilizada nesta revisão a divisão topográfica que divide o sistema nervoso em sistema nervoso central (SNC) e sistema nervoso periférico (SNP).



**Figura 1.** Divisões do sistema nervoso de pequenos animais.  
Fonte: Modificado de Jaggy (2011) por Marques Junior *et al.*, (2013)

O SNC aloja-se dentro da cavidade craniana (encéfalo) e do canal vertebral (medula espinhal). O encéfalo é subdividido em cérebro (prosencéfalo – telencéfalo e diencefalo), cerebelo, tronco encefálico (mesencéfalo, ponte e medula oblonga chamada também de bulbo; KÖNIG; LIEBICH, 2014). Já o SNP é constituído por estruturas que se situam fora da cavidade craniana e do canal vertebral, sua subdivisões são: nervos, gânglios e terminações nervosas (JERICÓ; ANDRADE NETO; KOGIKA, 2015; KÖNIG; LIEBICH, 2014).



Existe ainda uma segregação entre os corpos celulares dos neurônios e os seus prolongamentos, isso faz com que sejam reconhecidas no encéfalo e na medula espinal duas porções distintas, denominadas substância branca e substância cinzenta. A substância cinzenta, assim denominada devido sua coloração macroscópica, é formada principalmente por corpos celulares dos neurônios e células da glia, contendo também prolongamentos de neurônios. A substância branca não contém corpos celulares de neurônios, sendo constituída por prolongamentos de neurônios e por células da glia. Recebe esse nome porque possui uma grande quantidade de um material esbranquiçado - mielina, que envolve determinados axônios (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2013).

### 2.1.1 ENCÉFALO

O encéfalo é o órgão de controle do corpo e responsável pela regulação, pela coordenação e pela integração de todo o sistema nervoso. Localiza-se dentro da cavidade craniana, sendo envolvido por uma cápsula óssea e por várias camadas meníngeas (dura-máter, aracnoide e pia-máter), as quais delimitam um espaço preenchido com líquido cerebrospinal (KÖNIG; LIEBICH, 2014).

#### 2.1.1.1 PROSENCÉFALO

O prosencéfalo inclui o cérebro, dividindo-se em telencéfalo (hemisférios cerebrais, núcleos da base, hipocampo e comissuras como corpo caloso e fórnix) e diencéfalo (epitálamo, tálamo, subtálamo, metatálamo e hipotálamo). É formado por dois hemisférios compostos por sulcos e giros na região cortical, que didaticamente são subdivididos em lobos frontal, parietal, temporal, occipital e olfatório. O córtex cerebral é composto pela substância cinzenta, participa do comportamento, visão, audição, atividade motora fina e percepção consciente de tato, dor, temperatura, e posicionamento corporal. A substância branca, situada mais internamente, possui tratos que realizam conexões entre as estruturas cerebrais e com outras partes do SNC (MARQUES JUNIOR *et al.*, 2013).

#### 2.1.1.2 TRONCO ENCEFÁLICO

O tronco encefálico é formado pelo mesencéfalo, ponte e medula oblonga, realizando conexões com o cerebelo pelos pedúnculos cerebelares. O mesencéfalo mantém a organização básica do tubo neural embriológico, sendo estratificado dorso ventralmente em teto (colículos rostrais e caudais), tegmento, tegmento ventral e pedúnculo cerebral. A ponte representa uma grande barra transversal e continuam-se no cerebelo como os pedúnculos cerebelares médios.

Entretanto, mesmo existindo uma distinção externa entre a ponte e o bulbo, a organização interna faz com que esta divisão entre ambas seja um conceito artificial. Já a medula oblonga, ou bulbo, apresenta em sua face ventral fibras que decussam-se na transição entre esta e a medula espinhal, denominadas pirâmides, além de uma elevação transversal menor (corpo trapezoide) e o complexo nuclear olivar, enquanto na sua face dorsal destacam-se os núcleos grácil e cuneiforme, continuação dos fascículos medulares de mesmo nome. Ao longo do tronco encefálico dispõem-se diversos núcleos que constituem o sistema ativador reticular ascendente (SARA) que é o centro regulatório da consciência e do sistema cardiorrespiratório e realiza a conexão do prosencéfalo com a medula espinhal por vias ascendentes e descendentes. São observados, ainda, os núcleos dos nervos cranianos (NC) do terceiro ao décimo segundo (oculomotor, troclear, trigêmeo, abducente, facial, vestibuloclear, glossofaríngeo, vago, acessório e hipoglosso; DYCE; WENSING; SACK, 2010; MARQUES JUNIOR *et al.*, 2013).

#### 2.1.1.3 CEREBELO

O cerebelo localiza-se acima do quarto ventrículo, sendo dividido em vermis cerebelar, dois hemisférios laterais e três núcleos. No cerebelo, grande parte da substância cinzenta forma o córtex e vários núcleos, envolvendo a substância branca ou medula. A substância branca emerge dos pedúnculos e se irradia pelos vários lóbulos, assemelhando-se a uma árvore. Desempenha como função controlar o alcance e a força dos movimentos (movimentos finos) sem necessariamente participar do início dos mesmos, possuindo importante papel na manutenção do equilíbrio, devido à interação direta com os núcleos vestibulares do tronco encefálico pelos pedúnculos cerebelares (DYCE; WENSING; SACK, 2010; MARQUES JUNIOR *et al.*, 2013).

#### 2.1.2 MEDULA ESPINAL

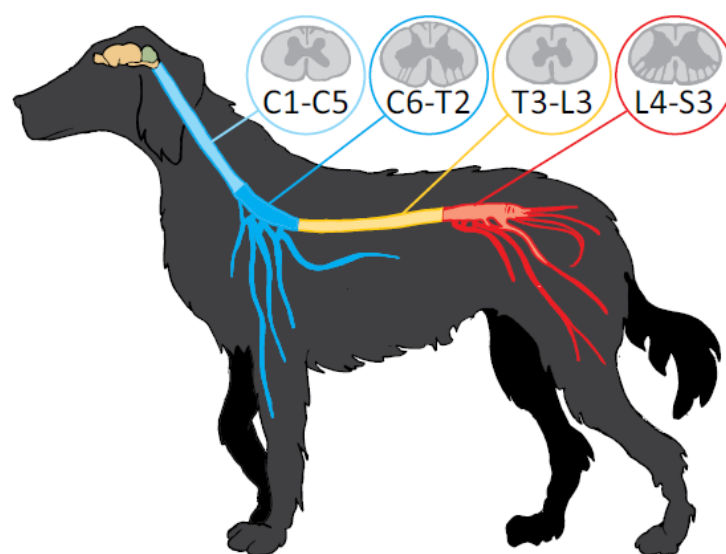
A medula espinhal é um cilindro alongado de coloração esbranquiçada que contém um achatamento dorsoventral que percorre a coluna vertebral, apresenta uma substância cinzenta e outra branca, que se estende da altura do forame magno até a sexta vértebra lombar na maioria dos caninos e até a sétima vértebra lombar em felinos (KÖNIG; LIEBICH, 2014).

A substância cinzenta tem um formato de “H” e está localizada no centro do parênquima da medula espinhal. É subdividida em cornos dorsal (recebe aferências sensitivas gerais da periferia do corpo), lateral (presente nos segmentos torácicos, lombares e sacrais, onde se localizam os neurônios motores viscerais ou autonômicos) e ventral (que contém os

neurônios motores somáticos ou neurônios motores inferiores - NMI). A substância branca, situada perifericamente à substância cinzenta, é subdividida em funículo dorsal, lateral e ventral, possuem axônios mielínicos, os quais formam tratos ascendentes e descendentes que transmitem informações sensoriais e motoras (MARQUES JUNIOR *et al.*, 2013).

É composta por 8 segmentos cervicais, 13 segmentos torácicos, 7 segmentos lombares e 3 sacrais que podem ser divididos, funcionalmente, nos segmentos C1-C5, C6-T2 (onde localiza-se a intumescência braquial que contém os neurônios formadores dos nervos espinais que inervam os membros torácicos), T3-L3 e L4-S3 (onde localiza-se intumescência lombar que contém os neurônios formadores dos nervos que inervam a cavidade pélvica e os membros pélvicos) (Figura 2). Podemos dividir a medula espinal duas metades simétricas pelo sulco dorsal e pela fissura mediana ventral. Na face dorsolateral de cada lado da medula espinal, ocorre a penetração das fibras nervosas a medula espinal, formando a raiz dorsal enquanto na face ventrolateral, as fibras nervosas deixam a medula espinal e formam a raiz ventral. As fibras nervosas de cada raiz são unidas no forame intervertebral constituindo o tronco comum de um nervo espinal, sendo este um parâmetro para a divisão da medula espinal em segmentos (KÖNIG; LIEBICH, 2014; MARQUES JUNIOR *et al.*, 2013).

O desenvolvimento do sistema nervoso termina antes do crescimento dos ossos, sendo assim o segmento medular esta situada cranial a vertebra e na sua porção terminal, junto ao cone medular, forma-se a cauda equina (MARQUES JUNIOR *et al.*, 2013).



**Figura 2.** Divisão funcional dos segmentos medulares em um canino  
 Fonte: Modificado de Jaggy (2011) por Marques Junior *et al.*, (2013)

## 2.2 SINAIS CLÍNICOS E LOCALIZAÇÃO NO SNC

### 2.2.1 LESÕES EM PROSENCÉFALO

As lesões em cérebro podem ser de forma unilateral (de forma focal) ou bilateralmente (modo difuso; BIRCHARD, SHERDING, 2008). Como o prosencéfalo contém os núcleos de neurônios motores superiores (NMS) e realiza conexões com o SARA, localizado no tronco encefálico, lesões nessa região podem resultar, dentre outros sinais clínicos, em déficits motores e alterações no estado mental, podendo ainda haver alterações comportamentais quando o sistema límbico é acometido. Os sinais clínicos mais comumente visualizados na lesão prosencefálica encontram-se listadas na Tabela 3 (MARQUES JUNIOR *et al.*, 2013).

**Tabela 3.** Sinais clínicos decorrentes de lesões no prosencéfalo.

<b>LESÕES EM PROSENCÉFALO</b>	
<b>Função</b>	<b>Sinais clínicos - neurológicos</b>
Estado mental	Alterações comportamentais.
NC	Alteração do nível de consciência (deprimido, estupor ou coma). Déficit visual contralateral a lesão, diminuição ou ausência da resposta de ameaça com reflexo pupilar a luz (RPL) luz normal.
Postura/marcha	Ausência de ataxia, pleurotótono, “ <i>head turn</i> ” e andar em círculos ipsilateral (usualmente) à lesão, pressionar de cabeça contra objetos e andar compulsivo.
Reações posturais	Déficit contralateral à lesão
Reflexos espinais e tônus muscular	Normais a aumentados nos membros contralaterais à lesão
Sensibilidade	Hiposensibilidade facial e nasal contralateral à lesão
Outros achados	Crises epiléticas (parciais ou generalizadas), hiperestesia cervical, síndrome da heminegligência (raro)

Fonte: Adaptado de Marques Junior *et al.*, (2013); Birchard e Sherding (2008) por Oliveira (2021).

Quando se tem a lesão de modo difuso, iremos observar um déficit de propriocepção consciente afetando todos os membros, alteração de consciência (estupor/coma) com diminuição ou ausência de resposta a estímulos de dor, miose bilateral, com RPL normal. Se a lesão for aguda, nota-se uma ataxia generalizada. Quando se tem a lesão de forma focal, pode haver como sinais clínicos andar em círculo em direção ao lado da lesão, déficit de propriocepção consciente contralateral e reação de postural lenta, déficit sensorial facial contralateral com discreta fraqueza facial contralateral e hemiatenção aos estímulos do lado do corpo oposto à lesão (BIRCHARD; SHERDING, 2008).

### 2.2.2 LESÕES EM TRONCO ENCEFÁLICO

No tronco encefálico por conter os núcleos dos NC, núcleos de NMS e o SARA, as lesões tendem a resultar em déficits neurológicos relacionados à lesão nos pares cranianos, como também em déficits motores e alteração no estado mental (MARQUES JUNIOR *et al.*,

2013). Os sinais clínicos comumente notados decorrentes de uma lesão no tronco encefálico estão descritos na Tabela 4.

**Tabela 4.** Sinais clínicos decorrentes de lesões no tronco encefálico.

<b>LESÕES EM TRONCO ENCEFÁLICO</b>	
<b>Função</b>	<b>Sinais clínicos - neurológicos</b>
Estado mental NC	Alterações no estado de consciência (deprimido, estupor ou coma). Déficit do III ao XII par (podendo acometer apenas um ou múltiplos), tipicamente assimétricos.
Postura/marcha	Ataxia vestibular, tetraparesia/plegia, hemiparesia/plegia ipsilateral à lesão, rigidez descerebrada em quadros agudos e graves.
Reações posturais	Déficit ipsilateral à lesão ou nos quatro membros
Reflexos espinais e tônus muscular	Normais a aumentados nos membros ipsilaterais à lesão ou nos quatro membros.
Outros achados	Alterações cardiorrespiratórias

Fonte: Adaptado de Marques Junior *et al.*, (2013); Birchard; Sherding, (2008) por Oliveira (2021).

Os NC mais comumente afetados são NC7 que resulta em uma disfunção de músculos da expressão facial e o NC5 afetando a mastigação. Quando afetados NC3, NC4 e NC6 pode-se notar fraqueza oculomotora, estrabismo e alterações de pupilas (BIRCHARD; SHERDING, 2008). Sinais clínicos vestibulares centrais geralmente estão presentes, como *head tilt* para o lado da lesão, diferentemente da síndrome vestibular paradoxal, andar em círculo, desequilíbrio, queda e nistagmo, isso ocorre quando se tem lesão acometendo os núcleos vestibulares de NC8 (BIRCHARD; SHERDING, 2008).

Pode-se encontrar déficit proprioceptivo consciente ipsilateral e outras alterações em reações posturais, isso quando há envolvimento dos tratos ascendentes da substância branca no tronco encefálico. Ocasionalmente, podem-se notar ataxia, dismetria e reações posturais exageradas. Quando a lesão atingir os núcleos de NMS descendentes e de seus tratos no tronco encefálico, pode-se observar tetraparesia/paralisia (paresia mais perceptíveis nos membros do lado acometido), caracterizada pelo aumento de tônus muscular e por reflexos exagerados (BIRCHARD; SHERDING, 2008).

Em quadros onde as lesões em tronco encefálico são graves podemos ter um comprometimento do SARA, observando-se a diminuição progressiva do nível de consciência do paciente e interferência no controle cardiovascular (alterações nos batimentos cardíacos) e respiratório (alteração no padrão respiratório; BIRCHARD; SHERDING, 2008).

### 2.2.3 LESÕES EM CEREBELO

As lesões cerebelares não ocasionam alteração no início do movimento porque necessariamente o cerebelo não precisa participar deste processo. As principais alterações

notadas são o aumento da flexão dos membros durante a passada (hipermetria) cerebelar e tremores de intenção de cabeça (MARQUES JUNIOR *et al.*, 2013). Os sinais clínicos decorrentes de uma lesão no cerebelo são listados na Tabela 5.

**Tabela5.** Sinais clínicos decorrentes de lesões no cerebelo

<b>LESÕES CEREBELARES</b>	
<b>Função</b>	<b>Sinais clínicos - neurológicos</b>
Estado mental	Inalterado
NC	Déficit ipsilateral da resposta à ameaça Vestibulopatia paradoxal
Postura/marcha	Ataxia cerebelar, hipermetria cerebelar, rigidez descebelada em quadros agudos e graves.
Reações posturais	Somente se houver acometimento do lobo floculonodular ou pedúnculo cerebelar podendo estar normal ou aumentada
Reflexos espinais e tônus muscular	Normais. O tônus poderá estar aumentado.
Outros achados	Tremor de intenção de cabeça

Fonte: Adaptado de Marques Junior *et al.*, (2013); Birchard; Sherding (2008) por Oliveira (2021).

Os tremores de intenção representam um sinal clínico bastante característico, caracterizado por um tremor oscilante da cabeça podendo estar envolvido o resto do corpo durante os movimentos altamente controlados, como o ato de se alimentar, isto ocorre devido à modulação do movimento realizado pelo cerebelo. Outras alterações que podem ser encontradas são: a resposta de ameaça ausente no lado ipsilateral a lesão, anisocoria ou midríase ipsilateral a lesão, opistotono (extensão de cabeça e região cervical e rigidez extensora de membro torácico) podem ser vistos em lesões graves ou herniação do cerebelo (BIRCHARD; SHERDING, 2008).

Sinais vestibulares podem ser observados, isto porque o cerebelo contém o lobo floculonodular que integra parte do sistema vestibular. Portanto, as lesões que acometem essa região do cerebelo geram como sinais clínicos nistagmo patológico e frequentemente posicional, inclinação e desvio da cabeça (*head tilt*), andar em círculo. Ocasionalmente, nistagmo pendular (oscilação rítmica horizontal dos olhos, porém rápida; BIRCHARD; SHERDING, 2008).

#### 2.2.4 LESÕES EM MEDULA ESPINAL

Lesões típicas de NMS (neurônios eferentes que possuem núcleos no córtex cerebral, núcleos da base e tronco encefálico) resultam em perda da função motora voluntária já que são responsáveis pelo início do movimento voluntário e diminuição do efeito inibitório que possuem sobre os NMI, situados caudalmente à lesão resultando em paresia/paralisia e

aumento do tônus e de reflexos miotáticos, pois realizam a manutenção do tônus extensor (MARQUES JUNIOR *et al.*, 2013).

Lesões nos núcleos dos NMI que inervam a musculatura dos membros (segmentos espinhais C6-T2 e L4-S3) ocasionam diminuição do tônus muscular e diminuição dos reflexos miotáticos. Isto porque o NMI conecta o SNC com a musculatura do órgão efector (KÖNIG; LIEBICH, 2014; MARQUES JUNIOR *et al.*, 2013).

O principal sinal clínico neurológico observado é ataxia propioceptiva caracterizada pela paresia dos membros associada aos déficits propioceptivos, pois as fibras de propriocepção são grandes e superficiais na substância branca. À medida que as lesões tornam-se mais graves o paciente pode apresentar déficits da função motora, dor superficial e dor profunda (MARQUES JUNIOR *et al.*, 2013).

### **2.3 MENINGOENCEFALITE GRANULOMATOSA**

A MEG foi descrita pela primeira vez por Braund e colaboradores (1978) como uma doença inflamatória não supurativa do SNC, caracterizada pelo acúmulo de células mononucleares. Antigamente era denominado de reticulose inflamatória que sugere a proliferação de células reticuloendoteliais oriunda de qualquer tecido, o nome caiu em desuso devido às lesões associadas à MEG não serem proliferativas nesse sentido, mas simplesmente o resultado da migração de linfócitos do sangue (UCHIDA *et al.*, 2016)

A MEG é uma doença idiopática inflamatória do SNC de cães, ocasionalmente relatada em gatos e cavalos, de acordo com Jericó, Andrade Neto e Kogika (2015) é o segundo tipo mais comum de doença inflamatória do SNC de cães, depois da encefalite causada pelo vírus da cinomose. Sua incidência varia de 5 a 25% de todas as doenças de cães que afetam o SNC. Segundo Birchard e Sherding (2008) acomete principalmente cães de raças *toy* ou pequenos, com 1 a 8 anos de idade e as fêmeas são ditas como predispostas, assim como outras doenças autoimunes desmielinizantes (COATES; JEFFERY, 2014; TILLEY; SMITH JR., 2015). É caracterizada pelo acúmulo perivascular de linfócitos, plasmócitos e células semelhantes à histiócitos no parênquima e meninges do cérebro e medula espinal, tendendo a predominar nas áreas de substância branca (BIRCHARD; SHERDING, 2008; JERICÓ; ANDRADE NETO; KOGIKA, 2015).

Sua etiopatogenia não está bem elucidada, mas agentes infecciosos, autoimunes, neoplásicos, alterações genéticas e até mesmo causas tóxicas tem sido propostos pela Universidade da Geórgia que vem realizando estudos de investigação molecular. É provável que a MEG seja uma resposta imunológica inespecífica associada a múltiplas causas

ambientais e fatores genéticos, suscetíveis de desempenhar um papel na etiopatogenia (JERICÓ; ANDRADE NETO; KOGIKA, 2015).

Estudos recentes demonstram que a MEG se trata de um processo de doença autoimune, caracterizada por uma reação de hipersensibilidade tardia mediada por linfócitos T apoiada pela predominância de MHC classe II antígeno CD3<sup>+</sup>, sendo que a expressão MHC classe II é observada apenas dentro ou nas proximidades das lesões (UCHIDA *et al.*, 2016). Suzuki e colaboradores (2003), confirmaram a predominância de CD3<sup>+</sup> para linfócitos T e a completa ausência de imunorreatividade do CD79 (marcador de células B) em quatro casos de MEG, no entanto, não foi capaz de demonstrar diferenças relevantes no número de células CD3<sup>+</sup> entre MEG e MEN ou entre MEG e histiocitose maligna central. Além disso, anticorpos anti-astrocitários foram identificados no LCR. O perfil imunológico completo da MEG tem como desafio a verificação se os anticorpos gerados contra o SNC são causa ou consequência da inflamação (UCHIDA *et al.*, 2016).

Apesar dessa visão convencional de que MEG se trata de um distúrbio de alteração do sistema imunológico, alguns neuropatologistas veterinários sugerem que se trata de um distúrbio linfoproliferativo com características de inflamação e neoplasia. A MEG focal é particularmente semelhante à neoplasia, com linfócitos no manguito perivascular, muitas vezes com graus variados de pleomorfismo e índice mitótico. Curiosamente, nos casos de MEG disseminados, o LCR ocasionalmente apresenta linfoblastos. Não está claro se os linfócitos anormais, dentro das lesões cerebrais ou no LCR, são células inflamatórias reativas ou representantes de uma verdadeira população neoplásica (BIRCHARD; SHERDING, 2008).

Foram descritos três formas clinicopatológicas de MEG, sendo elas, a ocular, focal (foco isolado no cérebro ou na medula espinal) ou multifocal (acometendo cérebro ou medula oblonga e espinal; TILLEY; SMITH JR., 2015).

### 2.3.1 SINAIS CLÍNICOS

Clinicamente é difícil distinguir a MEG das várias formas de meningoencefalite (JERICÓ; ANDRADE NETO; KOGIKA, 2015). A MEG normalmente apresenta-se como uma doença neurológica de início abrupto e evolução rápida, podendo variar de dias (na forma disseminada) a 1-3 semanas na forma focal. Os primeiros sinais clínicos notados são inespecíficos como febre discreta, letargia e anorexia intermitente.

Os sinais clínicos encontrados são dependentes da forma da doença e da área do SNC acometida. A MEG focal tende a possuir uma progressão mais lenta dos sinais neurológicos,



podendo seus sinais clínicos serem confundidos com neoplasia no SNC. Os sinais clínicos predominantes são desorientação, mudanças comportamentais, crises epiléticas, cegueira cortical, andar em círculo compulsivo, compressão da cabeça contra objetos, lesão do tronco cerebral como sonolência, déficits dos NC (mais comumente disfunção facial e vestibular), hemiparesia ipsilateral. Por outro lado, quando acomete a medula espinal, os sinais predominantes são cervicalgia (dor cervical), tetraparesia (lesões de C1-C5 ou C6-T2) ou paraparesia (lesões de T3-L3 ou L4-S2) e ataxia propioceptiva. Já a MEG multifocal é caracterizada clinicamente por início agudo e rápida progressão nos sinais neurológicos multifocais, sendo na forma cerebral o sinal clínico frequentemente encontrado, crises convulsivas. A forma ocular é caracterizada pelo início agudo de disfunção visual devido a neurite óptica, acompanhada de pupilas dilatadas e irresponsiva, podendo ocorrer uveíte anterior e posterior (BIRCHARD; SHERDING, 2008, TILLEY; SMITH JR., 2015).

### 2.3.2 DIAGNÓSTICO

A MEG é um diagnóstico de exclusão (BIRCHARD; SHERDING, 2008). O diagnóstico *antemortem* é desafiador, porque a confirmação histológica é necessária para um diagnóstico definitivo (ROSSMEISL *et al.*, 2015). Na maioria dos casos um diagnóstico presuntivo *antemortem* é feito por meio da resenha, anamnese, sinais neurológicos associado ao exame neurológico buscando determinar a localização neuroanatômica, análise de LCR, imagens de RM e sorologia para doenças infecciosas (JERICÓ; ANDRADE NETO; KOGIKA, 2015).

Deve-se iniciar o diagnóstico avaliando-se exames de rotina como hemograma completo, bioquímicos e eletrólitos, a fim de descartar causas extracranianas. Estes exames podem sugerir indícios de uma possível infecção ou uma alteração metabólica que justifique os sinais neurológicos. Caso estas análises sejam inconclusivas, não permitindo a identificação de outras patologias, indica-se o exame de imagem, sendo a RM a primeira escolha, entretanto a tomografia computadorizada (TC) contrastada pode permitir identificar lesões focais, multifocais ou circunscritas intensificadas pelo contraste (homogêneas ou heterogêneas). Ainda, a TC permite identificar outros achados como o efeito expansivo com desvio da linha média, hidrocefalia obstrutiva, edema na substância branca e adjacente às lesões e destruição dos sulcos (GRANGER *et al.*, 2010).

Além disso, é necessária coleta e análise do LCR que auxilia na confirmação de doenças inflamatórias do SNC, mas raramente demonstra uma causa definitiva. O LCR é o fluido que circunda e permeia o encéfalo e a medula espinal, produzido pelo plexo coroide

dos ventrículos e, também, pelos capilares encefálicos, células parenquimatosas e células endimárias. É drenado pelas vilosidades aracnoideas para os seios venosos que circundam o encéfalo. Alterações na cor, na celularidade e no conteúdo proteico do LCR podem contribuir ou confirmar o diagnóstico (CURTIS; COSTA, 2017). Os principais achados de uma doença inflamatória é a elevação da concentração de leucócitos e proteínas. Pode-se observar na Tabela 6, os principais achados encontrados na análise de LCR com base no seu agente etiológico ou doença base (BIRCHARD; SHERDING, 2008; TILLEY; SMITH JR., 2015). Ainda permite a realização da titulação, cultura e isolamento de agentes infecciosos, devendo ser negativo para qualquer etiologia infecciosa (BIRCHARD; SHERDING, 2008).

**Tabela 6.** Achados encontrados na análise de LCR de acordo com o agente/doença base.

<b>AGENTE / DOENÇA</b>	<b>ACHADOS NO LCR</b>
MEG	Pleocitose mononuclear acentuada envolvendo linfócitos, plasmócitos, monócitos, macrófagos e células gigantes mononucleares associado ao aumento do teor de proteína ou LCR normal.
Bacteriana	Pleocitose polimorfonuclear acentuada.
Fúngica e protozoários	Pleocitose mista (células mononucleares e polimorfonucleares), raramente se identifica algum microorganismo fúngico ( <i>Cryptococcus neoformans</i> ou <i>Blastomyces dermatitidis</i> ).
Virais	Pleocitose mononuclear

Fonte: Adaptado de Tilley; Smith Jr. (2015) por Oliveira (2021).

Portanto, para o diagnóstico de MEG, por meio da análise do LCR, deve-se observar pleocitose com predomínio de células mononucleares, e testes negativos para agentes infecciosos. Contudo, caso a análise do LCR não apresente alterações e haja lesão focal, é indicado realizar uma biopsia cerebral (BIRCHARD; SHERDING, 2008; COATES; JEFFERY, 2014).

### 2.3.3 ACHADOS PATOLÓGICOS

O infiltrado inflamatório de células mononucleares (linfócitos, monócitos e plasmócitos) se apresenta de forma focal ou difusa no parênquima formando manguitos perivasculares com presença de malácia secundária e hemorragias petequiais. Esses infiltrados de células perivasculares tende a formar “ninhos” celulares, constituindo uma massa que ocupa espaço no cérebro (granulomas nodulares que mimetizam lesões estruturais). Devido essas características histológicas pode-se diferenciar a MEG de MEN e LEN, principalmente quando há ausência de necrose tecidual e cavitação secundária associada a essas encefalites necrosantes (JERICÓ; ANDRADE NETO; KOGIKA, 2015). Contudo, deve-se distinguir de reticulose neoplásica e de linfoma de células B, em que há um predomínio de

população homogênea de células neoplásicas (BIRCHARD; SHERDING, 2008; JERICÓ; ANDRADE NETO; KOGIKA, 2015).

Foram relatadas três formas de MEG. A forma focal, onde os granulomas desenvolvem-se quando ocorre a coalescência de um grande número de lesões perivasculares, comumente ocorrem no tronco encefálico, em especial em região pontinomedular e substância branca cerebral. Entretanto, estas lesões podem ocorrer em qualquer região do SNC. A MEG caracterizada patologicamente, pela presença de múltiplos manguitos perivasculares focais disseminados amplamente por todo o SNC, e clinicamente por sinais clínicos multifocais. E a forma óptica, é considerada rara, caracterizada pela lesão inflamatória envolver o nervo óptico (BIRCHARD; SHERDING, 2008; JERICÓ; ANDRADE NETO; KOGIKA, 2015).

As lesões macroscópicas e microscópicas são restritas ao SNC. Na macroscopia do encéfalo e/ou medula espinal, observam-se lesões de formato ovalado e consistência mole, com margens irregulares ou bem definidas e coloração cinza, podendo ser distinguidas ao corte. As meninges podem encontrar-se espessadas e turvas e os nervos ópticos ocasionalmente podem estar aumentados (JERICÓ; ANDRADE NETO; KOGIKA, 2015; TILLEY; SMITH JUNIOR, 2015).

#### 2.3.4 TRATAMENTO

Após a exclusão de causas infecciosas e a análise dos exames complementares permitam inferir o diagnóstico sugestivo de MEG, inicia-se o tratamento primário que consiste na imunossupressão com corticosteroides ou outros agentes. O passo inicial é a estabilização da disfunção neurológica do paciente, tornando-os aptos a iniciar o tratamento com imunossupressores. A imunossupressão para doenças autoimunes tem como objetivo induzir a remissão da doença por meio da inibição da inflamação e modulação da função dos linfócitos, minimizando, assim, os efeitos adversos (COATES; JEFFERY, 2014).

A primeira linha para o tratamento são os corticosteroides, como preconizado pelos autores Granger e colaboradores (2010), e Talarico e Schatzberg (2010). Estes citam que a prednisolona é a base do tratamento para as MEG, utilizando doses anti-inflamatórias a imunossupressoras, quando a suspeita de doença infecciosa for negativo e, em seguida, aumentando para doses imunossupressoras por 2 a 4 semanas. Depois deste período, a dose é gradualmente reduzida ou diminuída a cada 4 semanas quando os sinais clínicos se estabilizarem ou diminuírem. O objetivo final do tratamento é proporcionar ao paciente a utilização do corticosteroide em dias alternados com a menor dose eficaz para manter a remissão dos sinais clínicos ou descontinuação do medicamento. Os corticosteroides

apresentam uma boa resposta inicialmente, contudo as recidivas são comuns, sendo indicado nesses casos a utilização de doses mais altas ou administração de agentes imunossupressores alternativos em que os efeitos colaterais da corticoterapia em altas doses podem ser evitados (COATES; JEFFERY, 2014).

A segunda linha de tratamento são as drogas imunossupressoras que correspondem a várias classes de quimioterápicos (Tabela 7), sendo eles: os antiproliferativos (ciclofosfamida, lomustina, procarbazina), antimetabólicos (como os inibidores síntese purina - azatioprina, micofenolato de mofetil e/ou inibidores síntese pirimidina - citosina arabinosídeo (citarabina, leflunomida) e/ou os inibidores calcineurina / linfócitos T – ciclosporina; COSTA, 2016). A radioterapia também provou para ser eficaz para lesões de MEG focais. A terapia de segunda linha pode ser introduzida no início da doença em resposta a sinais neurológicos graves ou deterioração neurológica rápida. Muitos desses agentes imunossupressores secundários têm riscos potenciais de mielossupressão, hepatotoxicidade, distúrbios gastrointestinais e outros efeitos sistêmicos específicos dependendo do fármaco, sendo necessário o monitoramento regular por meio do hemograma completo e bioquímica sérica (COATES; JEFFERY, 2014).

Coates e Jeffery (2014), citam que existe um trabalho que sugere um benefício, com base na sobrevida média, da prednisona combinada com outros agentes imunossupressores. Neste estudo, a sobrevida média geral para cães tratados com corticosteroides associado a um protocolo imunossupressor de segunda linha variou de 240 a 590 dias, em comparação, a sobrevivência em cães tratados somente com corticosteroides que variou de 28 a 357 dias. Portanto, para a escolha do protocolo imunossupressor devem ser consideradas a decisão médica, o estado clínico-neurológico do paciente e as condições financeiras do tutor. É importante ressaltar que protocolos de tratamento-padrão ainda não foram estabelecidos (JERICÓ; ANDRADE NETO; KOGIKA, 2015).

**Tabela 7.** Resumo das terapias imunomoduladoras utilizadas no tratamento de MEG

<b>TERAPIAS IMUNOMODULADORAS PARA MEG</b>		
<b>Fármaco</b>	<b>Mecanismo de ação</b>	<b>Dosagem</b>
<b>GLICOCORTICÓIDES</b>		
Prednisona	Antiinflamatória: inibição fosfolipase A2 e ciclooxigenase 2. Imunomoduladora: Bloqueio liberação IL_1, liberação TNF-a, ação e liberação IL-2, inibição IFN-y, interfere na migração de leucocitos para SNC e protege oligodendrócitos lise e apoptose.	1 a 2 mg / kg por via oral, a cada 12 horas por 3-4 semanas; 0,5-1 mg / kg a cada 12 horas por 6 semanas, então 0,25-0,5 mg / kg a cada 12 h durante 3 semanas, então 0,25-0,5 mg / kg a cada 24 horas por 3 semanas, então 0,25-0,5 mg / kg a cada 48 h indefinidamente. Efeitos colaterais: poliúria, polidipsia, polifagia, gastrointestinais,

		musculares, cutâneos, ligamentares, alterações comportamentais, hiperadrenocorticismo iatrogênico, insuficiência adrenocortical iatrogênica, predisposição a infecções.
<b>ANTIPROLIFERATIVOS</b>		
COP (ciclofosfamida + vincristina + prednisona)	<u>Ciclofosfamida</u> : atua prevenindo a replicação celular pela interferência do DNA. A alquilação das proteínas e RNA pode ocorrer também inibindo a transcrição. Vincristina: inibe a função do microtúbulo e leva a uma interrupção no fuso mitótico causando parada metafásica e citotoxicidade.	<u>Ciclofosfamida</u> : 50 mg / m <sup>2</sup> por via oral, a cada 48 horas por 8 semanas, então dado em semanas alternadas. Vincristina: 0,5 mg / m <sup>2</sup> por via intravenosa, a cada 7 dias por 8 semanas, depois a cada 14 dias. Prednisona: 40 mg / m <sup>2</sup> por via oral, a cada 24 horas por 7 dias, então 20 mg / m <sup>2</sup> a cada 48 horas durante 7 semanas, então a mesma dose administrada em semanas alternadas.
Lomustina	Nitroureia, alta penetração em SNC, atividade contra células T e B	60 mg / m <sup>2</sup> por via oral a cada 6 semanas. Efeitos colaterais: hepatotoxicidade e mielossupressão.
Procarbazina	Metabolizada em forma ativa pelo fígado, atividade específica contra células T, boa penetração em SNC.	25–50 mg / m <sup>2</sup> por via oral a cada 24 horas. Efeitos colaterais: gastrointestinais e mielossupressão
<b>ANTIMETABÓLICOS – Inibidores da Síntese Purina</b>		
Azatioprina	Atividade contra células T e B – atividade maior contra imunidade humoral	Utilizada no tratamento em conjunto com glicocorticoides com o intuito de diminuir a dose do mesmo para redução dos efeitos adversos. Recomendado 2mg/kg por via oral, a cada 24 horas por 2 semanas. Após 2mg/kg PO a cada 48 horas. Objetivo é alcançar dias alternados. Demora de 8-12 semanas para começar a funcionar. Efeitos colaterais: hepatotoxicidade e mielossupressão.
Micofenolato de mofetil	Inibidor da síntese de purina; seletivo para linfócitos B e T através do esgotamento de guanosina e desoxiguanosina nucleotídeos; suprime maturação de células dendríticas e reduz o monócito recrutamento.	Dose inicial de 10–20 mg / kg por via oral a cada 12 horas, após 1 mês reduzir para 5–10 mg / kg a cada 12 horas. Efeitos colaterais: gastrointestinais, mielossupressão e anorexia
<b>ANTIMETABÓLICOS – Inibidores da Síntese Pirimidina</b>		
Citosina arabinósido	Alta penetração em SNC Atua na fase S pela inibição competitiva da síntese de DNA.	Dois protocolos: 1) 50 mg/m <sup>2</sup> por via subcutânea, a cada 12 horas durante 2 dias consecutivos, então repetir a cada 3 semanas por 4 ciclos; intervalo de tratamento é alongado em 1 semana a cada 4 ciclos com um máximo intervalo de 6-8 semanas. 2) 200 mg/m <sup>2</sup> por via intravenosa ao longo de 8 horas. Repetir a cada 3 semanas por 4 ciclos; intervalo de

		tratamento é alongado em 1 semana a cada 4 ciclos com um máximo intervalo de 6-8 semanas. Efeitos colaterais: mielossupressão e hepatotoxicidade.
Leflunomida	Inibidor da síntese de pirimidina, específica da fase S do ciclo celular, tem como alvo os linfócitos B e T.	1,5–4,0 mg / kg por via oral a cada 24 horas e ajustado com base no sangue níveis (20-40 mg / mL). Efeitos colaterais: anorexia, vômito, diarreia, hepatotoxicidade.
<b>INIBIDORES CALCINEURINA / LINFÓCITOS T</b>		
Ciclosporina	Liga-se a receptores celulares específicos de calcineurina e inibe a via de transdução de sinal do receptor ativado de linfócitos T. Diminui a interleucina 2 (IL-2) e outras citocinas impedindo a proliferação de linfócitos T e B; também diminui IL-3 e IL-4 e TNF- $\alpha$ . Específica para linfócitos – não mielotóxico	Dose de 3-15 mg/kg por via oral a cada 12 horas ou 5-12 mg/kg por via oral a cada 24 horas quando usada associada ao cetocnazol 8 mg/kg por via oral a cada 24 horas. Níveis séricos: 200-400 ng/mL Efeitos colaterais: hiperplasia gengival, hipertricose, queda de pêlo
<b>ALTERATIVOS</b>		
Radioterapia		Tratamento alternativo na forma focal da doença quando outras terapias falharem. Antes deve ser confirmado o diagnóstico através da biopsia e histopatologia.

Fonte: Adaptado de Birchard; Sherding (2008); Coates; Jeffery (2014); Costa (2016); Jericó; Andrade Neto; Kogika (2015); Tilley; Smith Jr., (2015) por Oliveira (2021).

### 2.3.5 MONITORAMENTO E PROGNÓSTICO

O acompanhamento do paciente deve ser realizado através do exame neurológico periodicamente (a cada 2-4 semanas), avaliação sistêmica através do hemograma completo e o perfil bioquímico regularmente para monitorar o paciente quanto à presença de leucopenia, trombocitopenia e função hepatorenal, caso se faça uso de terapias alternativas. Ainda, recomenda-se monitorar a urina em pacientes submetidos a tratamento com esteroides a longo prazo, estando eles propensos a proteinúria ou infecção urinária (TILLEY; SMITH JUNIOR, 2015).

É comum a ocorrência de recidivas em semanas a meses (até 48 meses), após o início do tratamento. Na recidiva, os pacientes geralmente são refratários a um segundo protocolo de quimioterápicos (BIRCHARD; SHERDING, 2008). O efeito do tratamento muitas vezes é monitorado pela resposta clínica e resolução do quadro neurológico e ocasionais análises repetidas do LCR e imagens de RM. Em relação ao prognóstico, sabe-se que pacientes que apresentam lesões focais no prosencéfalo apresentam uma sobrevida mais longa do que aqueles com lesões multifocais e/ou disseminadas ou de tronco encefálico. Entanto,

aproximadamente 15% dos cães com MEG vêm a óbito antes mesmo de iniciar o tratamento (COATES; JEFFERY, 2014).

## 2.4 CITARABINA

A citosina arabinósido chamada também de citarabina é um quimioterápico utilizado como imunossupressora parenteral associada a glicocorticoides para quadros de meningoencefalite de etiologias desconhecidas em cães. A citarabina é um análogo de nucleosídeo sintético que atravessa a barreira hematoencefalica em cães, sofre ativação enzimática e compete pela incorporação em ácido nucléico, inibindo competitivamente a DNA polimerase em células que estejam fazendo mitose (ZARFOSS *et al.*, 2006). A citarabina é específica para a fase S do ciclo celular (síntese de DNA) e bloqueia o progresso da célula da fase G1 para a fase S. A incorporação no DNA é responsável tanto pela atividade do medicamento quanto pela toxicidade. Pode ser administrada por via intravenosa e subcutânea (PLUMB, 2018).

Um protocolo comum é administração diária de prednisona em uma dose imunossupressora combinada com citosina arabinósido administrado a  $50 \text{ mg} / \text{m}^2$  a cada 12 horas por via subcutânea bolus por 2 dias consecutivos ou por infusão intravenosa de  $25 \text{ mg} / \text{m}^2$ /hora durante 8 horas (o volume de distribuição foi de  $0,67 \text{ L} / \text{kg}$ ). O ciclo de tratamento é repetido a cada 3 a 4 semanas por 3 ciclos. Posteriormente, o intervalo entre os ciclos de tratamento é aumentado em 1 semana para 3 ciclos no novo intervalo de tratamento. Os ciclos de tratamento são gradualmente estendidos a cada 6 semanas. Ao mesmo tempo, a dose de prednisona é gradualmente reduzida para uma administração de baixa dose a cada outro dia. A administração intravenosa de citosina arabinósido foi descrita em doses mais altas (até  $600 \text{ mg} / \text{m}^2$ ) em casos graves (COATES; JEFFERY, 2014).

Os efeitos colaterais mais comuns são toxicidades gastrointestinais e hematológicas. Os efeitos mielossupressores são mais evidentes com a administração intravenosa e incluem anemia, neutropenia e trombocitopenia, os distúrbios gastrointestinais (anorexia, náusea, vômito, diarreia), ulceração oral, nefrotoxicidade, hepatotoxicidade, letargia e febre (PLUMB, 2018).

A eficácia e toxicidade da citarabina dependem da dose e da taxa de administração. O DL50 intravenoso em cães é  $172 \text{ mg} / \text{kg}$ , em casos de intoxicação o tratamento é de suporte, pois não há antídoto conhecido, mas o medicamento é dialisável. Vale ressaltar que a citarabina é uma droga de quimioterapia, e é responsabilidade do médico veterinário informar aos tutores que a droga e seus subprodutos podem ser perigosos para outros animais e pessoas

que entram em contato com ela. No dia em que o paciente receber a droga e alguns dias depois, todos os dejetos corporais como urina, fezes, sangue ou vômito só devem ser manuseados com luvas descartáveis (PLUMB, 2018).

### 3 RELATO DE CASO

Foi atendido no CENV, um canino *Shih-tzu*, fêmea castrada, 4 anos de idade, pesando 5.600 Kg, com histórico de crises convulsivas. O primeiro atendimento se deu no dia 05 de novembro de 2020, cuja queixa era a apresentação de episódios convulsivos tônico clônico com duração de 1-2 minutos, desencadeados após momentos de estresse, associados com alteração de comportamento, conforme relatado pela tutora.

Após a anamnese, foi realizado exame físico geral, sendo avaliados todos os parâmetros (frequência cardíaca, frequência respiratória, ausculta pulmonar, temperatura retal, coloração das mucosas, tempo de preenchimento capilar, turgor cutâneo e pressão arterial sistólica), permitindo comparativo com os valores de referência. Todos os parâmetros se apresentaram dentro do fisiológico.

Considerando a queixa inicial, em sequência foi realizado o exame neurológico sendo evidenciado nível de consciência alerta, comportamento normal/dócil, sem alterações posturais, marcha sem alteração, NC revelando reação de ameaça do olho direito diminuído, reações posturais (propriocepção consciente e saltitar) e reflexos espinhais (tônus muscular, reflexo de retirada, reflexo patelar, reflexo bicipital e tricipital, reflexo perineal e reflexo cutâneo do tronco) sem alterações, ausência de algia à palpação da coluna. Considerando o quadro, fora prescrito o anticonvulsivante levetiracetam 100mg/ml na dose de 20mg/kg a cada 08 horas até novas recomendações, solicitado hemograma e perfil bioquímico do paciente (Tabelas 8 a 10).

**Tabela 8.** Resultado de análise clínica de amostra sanguínea para realização de eritrograma.

<b>ERITROGRAMA</b>		
<b>Parâmetro</b>	<b>Resultados</b>	<b>Intervalo de Referência Canino adulto</b>
Eritrócito	7,84 milhões/mm <sup>3</sup>	5,5 – 8,5 milhões/mm <sup>3</sup>
Hemoglobina	18,8 (g/dL)	12,0 – 18,0 g/dL
Hematócrito	54 (%)	37 – 55 %
V.C.M	68,88 (fL)	60 – 77, fL
H.C.M	23,98 pg	19,5 – 24,5 pg
C.H.C.M	34,81 (%)	32 – 36 %
PPT	76(g/L)	60 – 80 g/L
Plaquetas	456 x10 <sup>3</sup> /μL	200 – 500 x10 <sup>3</sup> /μL
RDW	11,50 (%)	14 – 17

Fonte: Blut's Centro de Diagnóstico Veterinário, 2020.



**Tabela 9.** Resultado de análise clínica de amostra sanguínea para realização de leucograma.

<b>LEUCOGRAMA</b>		
<b>Parâmetro</b>	<b>Resultados</b>	<b>Intervalo de Referência Canino adulto</b>
Leucócitos totais	9,60 mil/ $\mu$ L	6,0– 17,0 mil/ $\mu$ L
Mielócitos	0/ $\mu$ L	0/ $\mu$ L
Metamielócitos	0/ $\mu$ L	0/ $\mu$ L
Bastonetes	0/ $\mu$ L	0 – 300/ $\mu$ L
Segmentados	4992/ $\mu$ L	3000 – 11500/ $\mu$ L
Eosinófilos	960/ $\mu$ L	100 – 1250/ $\mu$ L
Basófilos	0/ $\mu$ L	0 – 100 / $\mu$ L
Monócitos	288/ $\mu$ L	150 – 1350/ $\mu$ L
Linfócitos típicos	3360/ $\mu$ L	1000 – 4000/ $\mu$ L
Linfócitos atípicos	0/ $\mu$ L	0/ $\mu$ L

Fonte: Blut's Centro de Diagnóstico Veterinário, 2020.

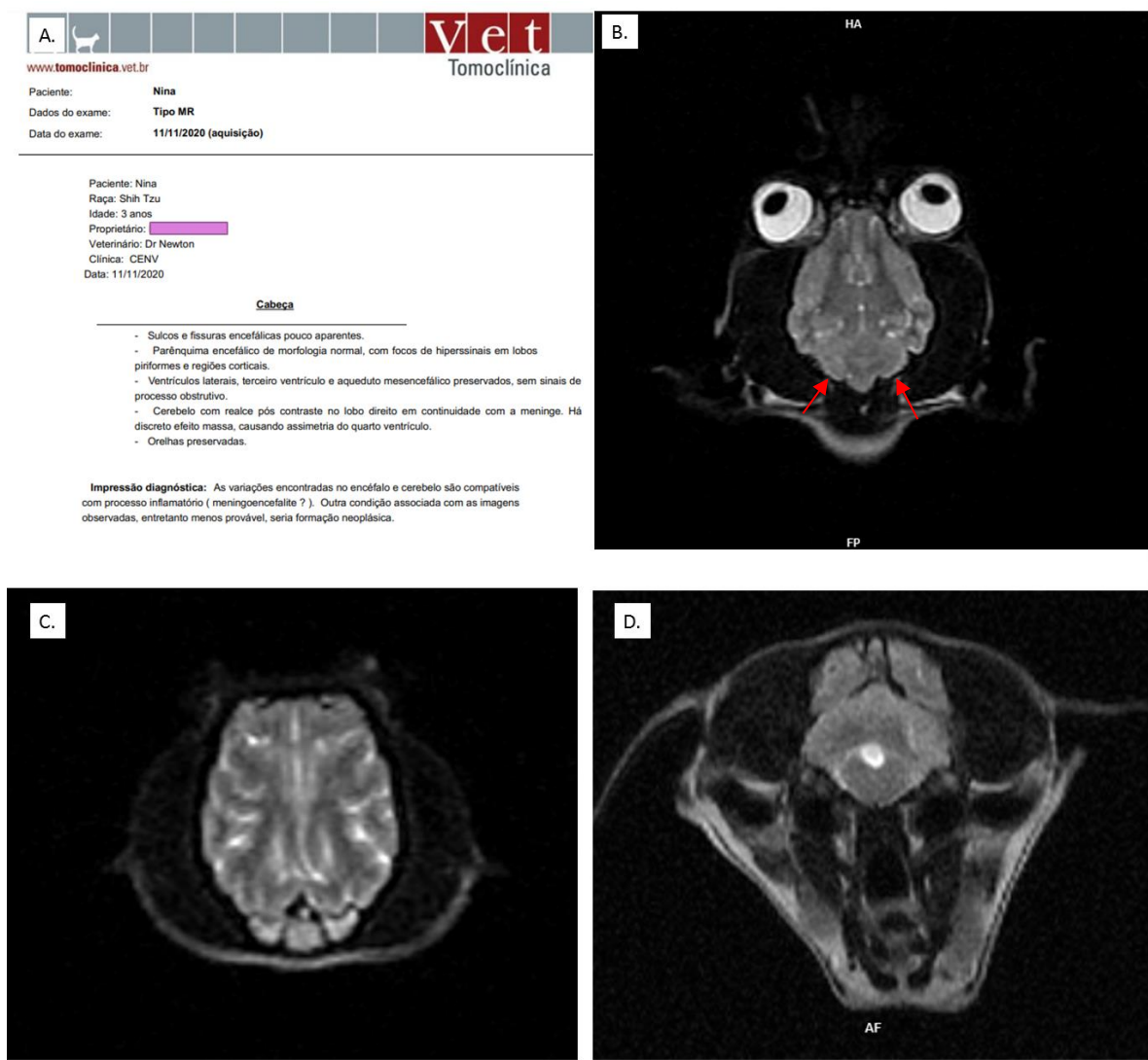
**Tabela 10.** Resultado de análise clínica de amostra sanguínea para realização de perfil bioquímico.

<b>BIOQUÍMICOB</b>		
<b>Parâmetro</b>	<b>Resultados</b>	<b>Intervalo de Referência Canino adulto</b>
Albumina	32 (g/L)	26 – 41 g/L
ALT - Alanina aminotransferase	78 (U/L)	0 – 102 U/L
Creatinina	0,9 (mg/dL)	0,5 – 1,8 mg/dL
FA	82 (U/L)	20 – 156 U/L
Ureia	40 mg/dL	21 – 60 mg/dL

Fonte: Blut's Centro de Diagnóstico Veterinário, 2020.

Como as análises laboratoriais não demonstraram alterações, solicitou-se exame de imagem RM (Figura 3), análise de LCR (Tabela 11) e sorologia para o vírus da cinomose canina (Tabela 12).

As imagens de RM craniana permitiram evidenciar que os sulcos e fissuras encefálicas mostravam-se pouco aparentes, apesar do parênquima encefálico apresentar morfologia normal. Entretanto, foram observados focos de hiperssinais em ambos os lobos piriformes e regiões corticais, com preservação e sem sinais de obstrução nos ventrículos laterais, terceiro ventrículo e aqueduto mesencefálico. Já no cerebelo visualizou-se realce pós-contraste no lobo direito em continuidade com a meninge. No tronco encefálico foi observado um discreto efeito massa, causando assimetria do quarto ventrículo. As imagens das orelhas não apresentaram alterações, sendo consideradas com padrão preservado. Como impressão diagnóstica, as alterações visualizadas no encéfalo e cerebelo apresentam compatibilidade com a presença de processo inflamatório, sendo sugestivo de meningoencefalite. Entretanto, sugeriu-se que outra a ser associada às imagens capturadas, apesar de menos provável, seria de formação neoplásica.



**Figura 3.** Exame de imagem de Ressonância Magnética (RM) **A.** Laudo de RM. **B.** Áreas de hipersinais em lobos piriformes. **C.** Áreas de hipersinais em regiões corticais. **D.** Cerebelo com realce pós contraste no lobo direito

Fonte: VetTomoclínica - POA

**Tabela 11.** Resultado da análise do LCR

<b>Avaliação macroscópica</b>	Incolor e aspecto límpido	
	Eritrócitos ( $X10^6 / \mu\text{L}$ )	-
	Células nucleadas (células/ $\mu\text{L}$ )	1
	Densidade	1004
<b>Análise quantitativa</b>	pH	8
	Proteínas (mg/dL)	11
	Teste de Pandy	Negativo
	Glicose (mg/dL)	Sangue: 53.77; Líquor: 39.59
	Albumina (mg/dL)	Sangue: 2.49; Líquor: 0.73
	Frações de albumina (mg/dL)	0.29
<b>Avaliação microscópica</b>	Presença de raríssimos linfócitos de tamanho regular. Não foram visualizadas figuras de mitose, bactérias e atividade fagocitária. Ausência de plaquetas.	

Fonte: POA Vet Análises, 2020.

**Tabela 12.** Resultado da sorologia realizada com LCR para agentes infecciosos.

AGENTE INFECCIOSO	RESULTADO	MÉTODO
Vírus da Cinomose Canina	Positivo	PCR qualitativo
Vírus da Cinomose Canina	Negativo	PCR quantitativo

Fonte: POA Vet Análises, 2020.

No dia 13 de novembro de 2020, foi solicitado o retorno dos tutores até o CENV para que fossem apresentados pelo médico veterinário neurologista os resultados dos exames, bem como o diagnóstico presuntivo de MEG e as possibilidades de tratamento. O diagnóstico presuntivo foi estabelecido com base no exame neurológico, achados de imagem em corte transversal, análise LCR e títulos negativos para agentes infecciosos selecionados, que quando associados indicam inflamação sem doença infecciosa. Neste retorno fora realizado novo exame neurológico, que demonstrou manutenção da ausência da resposta de ameaça no olho direito, sem a ocorrência de novos episódios convulsivos, este segundo conforme relato dos tutores.

Para o tratamento fora proposto o uso do quimioterápico citarabina. O protocolo para a administração proposto foi de realizar ciclos a cada 3 semanas, cujo intervalos de espaçamento entre ciclos tem por objetivo acompanhar a remissão, ou não, dos sinais clínicos. Os ciclos planejados para a paciente encontram-se na Tabela 13. E, conforme recomendação, anteriormente a cada aplicação deveria ser realizado o monitoramento da paciente por meio de hemograma. Contudo, entre uma sessão e outra de aplicação de citarabina, a paciente voltou a apresentar crises convulsivas generalizadas, sendo prescrito fenobarbital 40mg/mL na dose de 2 mg/kg cada 12 horas por uso contínuo, e levetiracetam 100mg/mL na dose de 20mg/kg a cada 08 horas por uso contínuo e prednisona 5 mg na dose de 0,5 g/kg a cada 24 horas por 14 dias.

**Tabela 13.** Protocolo de infusão venosa de Citarabina para tratamento de MEG em paciente canina, no CENV.  
**PROTOCOLO DE CITARABINA PREVISTO PARA CANINO COM MEG UTILIZADO NO CENV – POA.**

Aplicações	Peso (kg e m <sup>2</sup> )	Dose de infusão intravenosa de citarabina	Dose paciente	Intervalo entre a próxima aplicação
1º aplicação	5,7 kg – 0,32 m <sup>2</sup>	200 mg/m <sup>2</sup>	3,2 ml	3 semanas
2º aplicação	6,1 kg – 0,34 m <sup>2</sup>	200 mg/m <sup>2</sup>	3,4 ml	3 semanas
3º aplicação	6,4 kg - 0,35 m <sup>2</sup>	200 mg/m <sup>2</sup>	3,5 ml	3 semanas
4º aplicação	6,4 kg - 0,35 m <sup>2</sup>	200 mg/m <sup>2</sup>	3,5 ml	4 semanas
5º aplicação	6,5 kg – 0,35 m <sup>2</sup>	200 mg/m <sup>2</sup>	3,5 ml	4 semanas
6º aplicação	6,1 kg – 0,34 m <sup>2</sup>	200 mg/m <sup>2</sup>	3,4 ml	4 semanas
7º aplicação	6,2 kg – 0,34 m <sup>2</sup>	200 mg/m <sup>2</sup>	3,4 ml	6 semanas
8º aplicação	**	200 mg/m <sup>2</sup>	**	8 semanas
9º aplicação	**	200 mg/m <sup>2</sup>	**	Alta

\*\* Paciente ainda encontra-se em tratamento.

Fonte: Oliveira (2021).

No dia 24 de novembro de 2020, a paciente retornou para avaliação devido ter apresentado crises convulsivas generalizadas, apesar da administração do fenobarbital, levetiracetam e prednisona, duas nos dias 21 e 22 de novembro, e uma crise nos dias 23 e 24 de novembro, com duração de cerca de 1-2 minutos, conforme relato da tutora. Não sendo observadas alterações de comportamento pós-crise, apresentando ingesta de alimentos e água normalmente e em quantidades adequadas, bem como sem alteração na eliminação de urina e fezes. Neste sentido, o neurologista alterou a dosagem do fenobarbital para 3 mg/kg e manteve a do levetiracetam em 20mg/kg por mais dois dias a cada 06 horas e posteriormente retomar para o intervalo para cada 08 horas até novas recomendações. Anteriormente o neurologista já havia solicitado a dosagem sérica de fenobarbital, o qual não foi realizado pelos tutores.

No dia 14 de março de 2021, depois de realizadas uma reavaliação e novas RM e análise de LCR para controle e verificação da eficácia do tratamento com a citarabina houve novo retorno. Nesta consulta, o tutor relatou ter percebido que a paciente se encontra bem, ingerindo alimentos e água normalmente e em quantidades adequadas, e não apresentando crises epiléticas. Tanto no exame físico quanto no neurológico não foram observadas alterações. Ainda, foram apresentados os resultados obtidos com a nova RM, na qual foi possível observar os sulcos e fissuras encefálicas normais e parênquima encefálico de morfologia normal com heterogeneidade de sinal e sem variações pós-contraste (Figura 4). Em relação ao cerebelo, este mostrou-se com sinal preservado. A nova análise do LCR (Tabela 14), não apresentou alterações. Assim sendo, como não foram observadas alterações perceptíveis ou sugestivas de processo neoplásico. Com base nos achados de imagem, o neurologista explanou sobre o encaminhamento do tratamento, que consistiu na realização do ciclo final de citarabina e a previsão de alta do paciente.

**Tabela 14.** Resultado da análise do LCR controle

<b>ANÁLISE DE LÍQUOR</b>		
<b>Avaliação macroscópica</b>	Incolor e aspecto límpido	
<b>Análise quantitativa</b>	Eritrócitos (X10 <sup>6</sup> / µL)	-
	Células nucleadas (células/ µL)	4
	Densidade	1006
	pH	8
	Proteínas (mg/dL)	20
	Teste de Pandy	Negativo
	Glicose (mg/dL)	Sangue: 117.46; líquor: 45.80
	Albumina (mg/dL)	Sangue: 3.57; líquor: 0.04
	Frações de albumina (mg/dL)	0.01
<b>Avaliação microscópica</b>	Presença de raríssimos linfócitos de tamanho regular. Não foram visualizadas	

Fonte: POA Vet Análises, 2021.



**Figura 4.** Exame de imagem de Ressonância Magnética (RM) controle. **A.** Laudo de exame de imagem Ressonância Magnética (RM) controle. **B.** Evidencia da regressão das áreas de hipersinais em áreas corticais e cerebelo.

Fonte: VetTomoclínica - POA

Em novo retorno, em 22 de março de 2021, foi confirmado que o ajuste realizado na dose do fenobarbital, 3 mg/kg a cada 12 horas, já que na dose anterior encontrava-se uma concentração sérica de 13 mcg/mL (valores de referência de 15 - 40 mcg/mL), bem como do levetiracetam, 100mg/mL na dose de 20mg/kg a cada 08 horas, demonstraram eficácia no controle dos episódios convulsivos. Após esta consulta, e concluído os ciclos de administração da citarabina, a paciente irá receber alta clínica.

#### 4 DISCUSSÃO

A MEG é tida como uma infecção do sistema nervoso central bastante comum correspondendo a 25% de todas as doenças do SNC (BIRCHARD; SHERDING, 2008), acomete principalmente cães fêmeas e de raças *toy* ou pequenas, com 1 a 8 anos de idade (COATES; JEFFERY, 2014; TILLEY; SMITH JR., 2015). Podendo apresentar diversos sinais clínicos neurológicos, sendo estes dependentes da área acometida. Se compararmos a literatura com o caso descrito é possível observar semelhanças, haja visto o paciente se tratar de um cão fêmea com 4 anos de idade e ser de raça de pequeno porte. Apesar da literatura citar que as fêmeas sejam mais suscetíveis, os processos biológicos envolvidos carecem de estudos. Entretanto, uma hipótese seria devido às alterações de esteroides sexuais associados

às citocinas T *helper*, a supressão de citocinas reguladoras e suscetibilidade de alelos ligados ao cromossomo X (COATES; JEFFERY, 2014).

Os sinais clínicos de crises convulsivas e alteração de comportamento da paciente relatada, associados às observações durante o exame neurológico (déficit na resposta de ameaça no olho direito) indicaram alterações em diferentes áreas do SNC. Esta suspeita fora confirmada por meio das imagens captadas pela RM, que demonstrou a presença de focos de hipersinais, indicativo de inflamação, assim como de neoplasia, nos lobos piriformes, regiões corticais e cerebelo, que mostrava, por meio de pós-contraste, seu lobo direito em continuidade com a meninge. Conforme a literatura, as alterações comportamentais ocasionadas pela MEG, são observadas quando o sistema límbico é acometido (MARQUES JUNIOR *et al.*, 2013). A respeito da resposta de ameaça, apesar de receber esta denominação, a circuitaria nervosa envolvida requer a integração de vias cerebrais e cerebelares. Assim, quando ocorre uma lesão cerebelar unilateral, tal qual demonstrada pela primeira RM, pode-se observar um déficit ipsilateral na resposta à ameaça, mesmo em animais com visão e NC 7 intactos, por outro lado na lesão cerebelar difusa tem-se como resultado o déficit bilateral nesta reação (FITZMAURICE, 2011).

As convulsões agudas repetitivas (*clusters*) foram tratadas inicialmente com o anticonvulsivante levetiracetam (100mg/ml na dose de 20 mg/kg a cada 08 horas até novas recomendações). Entretanto, a paciente não apresentou controle das crises, sendo necessária a associação de fenobarbital (40mg/ml na dose de 2 mg/kg a cada 12 horas) e prednisona (5mg na dose de 0,5mg/kg a cada 24 horas durante 14 dias). De fato, estudos demonstraram que em alguns casos, o levetiracetam tem eficácia quando aplicado como monoterapia (STEINBERG; FAISSLER, 2004; VOLK *et al.*, 2008), contudo Munãna e colaboradores (2012), concluíram maior eficácia do levetiracetam quando associado a outros fármacos, como o fenobarbital e o brometo de potássio. Por outro lado, a escolha do levetiracetam como primeiro anticonvulsivante deveu-se a sua ação rápida, atingindo níveis séricos máximos em duas horas, enquanto o fenobarbital necessita de até 15 dias para atingir sua concentração plasmática (PLUMB, 2018). Já a prednisona foi utilizada por ser um anti-inflamatório capaz de reduzir o processo inflamatório no SNC causado pela MEG.

No paciente relatado, para se chegar ao diagnóstico presuntivo a realização do hemograma e bioquímico, bem como a ausência de alterações nos parâmetros, permitiram descartar causas extracranianas. Outro parâmetro que poderia ter sido analisado seria a hemogasometria, que permitiria descartar possíveis distúrbios eletrolíticos que pudessem estar ocasionando as crises convulsivas. Contudo, como não havia sinais clínicos evidentes e

relacionados a estas alterações, o clínico desconsiderou sua realização. Ainda, na maioria dos casos em que se tem a presença de crises epiléticas associadas a doenças endócrinas/metabólicas são observados sinais como alteração de peso corpóreo e na pelagem, polidipsia, poliúria, fraqueza muscular, entre outros (JERICÓ; ANDRADE NETO; KOGIKA, 2015).

No caso relatado, a RM evidenciou a presença de provável processo inflamatório encefálico (lobos piriformes, córtex cerebral, tronco encefálico e cerebelo), sendo posteriormente realizada a coleta e análise do LCR. As lesões inflamatórias na RM são caracterizadas como hipointensas nas imagens ponderadas em T1, mas hiperintensas em T2. Entretanto, Cherubini *et al.* (2006) determinaram que aproximadamente 25% das imagens de RM do cérebro de cães com LCR inflamatório não revelou anormalidades, enfatizando que uma imagem de RM normal do cérebro não descarta doença inflamatória do SNC. Neste sentido, a associação com a análise física e macroscópica, contagem de células, determinação do teor proteico e avaliação citológica do LCR podem auxiliar no diagnóstico (PORTERO *et al.*, 2019).

Na paciente relatada, a avaliação física e macroscópica (coloração e turbidez) do LCR não apresentaram alterações, sendo que qualquer coloração representa uma alteração podendo ser hemorragia iatrogênica, hemorragias patológicas e/ou a presença de hemoglobina e bilirrubina na amostra, entre outras causas (AZEVEDO; SCHAMALL, 2021; PORTERO *et al.*, 2019). Ainda, o aspecto límpido indica que não havia turbidez na amostra, sendo que ocorre uma relação direta entre o grau de turbidez e a quantidade de células, proteínas, lipídios, presença de bactérias e fungos na amostra. Já na análise quantitativa, apesar de não apresentar muita relevância clínica, embora seu aumento possa indicar elevação na celularidade, proteínas, lipídios ou glicose no LCR, a densidade de 1004 observada está dentro dos parâmetros de referência (1004-1006). Além disso, não foram observadas alterações no pH e na concentração de glicose na amostra. O valor de referência para o pH deve estar bem próximo ao do sangue, cerca de  $\pm 7,8$ , já a glicose varia de acordo com a glicemia, tendendo a representar cerca de 60 a 80% da glicose sérica. Contudo, a concentração de glicose pode estar diminuída em encefalites infecciosas, principalmente de origem bacteriana, na qual ocorre maior consumo desta.

A concentração de proteínas totais da amostra se encontraram dentro da referência, 11mg/dL (0 a 25 mg/dL quando coletado em cisterna cerebelomedular), contudo, quando alterados são um indicativo importante de dano no SNC. De fato, os níveis de proteínas no LCR são baixos em relação à proteína sérica (cerca de 0,5% da concentração total de

proteínas totais), tendendo a aumentar significativamente em doenças do SNC. Isto deve-se ao fato de que as lesões alteram a barreira hematoencefálica, permitindo a passagem de albumina para o LCR, além do dano tecidual na qual ocorre a liberação de proteínas das células mortas para o líquido. Sabe-se que, nos cães, a concentração de proteínas aumenta ao longo do neuro-eixo no sentido rostrocaudal, fazendo com que em amostras obtidas na cisterna atlanto-occipital apresentem valores de proteínas totais inferiores do que nas colhidas por punção lombar. Esta observação está relacionada a circulação lenta do LCR na região lombar, que resulta na conseqüente acumulação de proteína. Além da concentração de proteínas totais, a análise dos níveis de globulina no LCR (Teste de Pandy), revelou não haver aumento desta fração proteica na amostra coletada. O aumento de globulinas no LCR é sugestivo de doenças inflamatórias, principalmente as de origem viral por serem as de maior prevalência (JERICÓ; ANDRADE NETO; KOGIKA, 2015). De fato, a albumina representa cerca de 80-95% do teor proteico do LCR, sendo que em um paciente hígido a concentração de albumina no LCR é sempre inferior à concentração sérica, de acordo com Di Terlizzi e Platt (2009). Deste modo, um aumento na concentração de albumina no LCR e conseqüentes elevações de albumina sérica e do LCR são indicadores de lesão havendo sua passagem pela barreira hematoencefálica. A relação a albumina do LCR e a albumina sanguínea é denominado de quociente de albumina (QA) e é considerado normal se for inferior a 2,35 (DI TERLIZZI; PLATT, 2009). Na amostra coletada, os valores de proteínas totais e albumina dentro da referência pode ser explicado pelo fato de não haver comprometimento inflamatório ventricular ou próximo destas estruturas na paciente, conforme demonstrado pela RM.

A avaliação microscópica revelou a presença de raríssimos linfócitos de tamanho regular, sem a presença de figuras de mitose, bactérias e atividade fagocitária, assim como a ausência de plaquetas. A observação de células, bem como a sua caracterização são ferramentas de grande valia para o diagnóstico de afecções do SNC (DESNOYERS *et al.*, 2008; DI TERLIZZI; PLATT, 2009).

Foi realizado o PCR para o vírus da cinomose, em primeiro momento foi realizado o método de PCR qualitativo que apresentou resultado positivo. Em conversa com os tutores eles relataram que a paciente havia sido vacinada há poucos dias. E esse método resultados positivos podem ser obtidos em animais vacinados, caso a amostra tenha sido coletada até 21 dias após a vacinação. Devido a isso, foi realizado o método de PCR quantitativo que não sofre influência vacinal evidenciando resultado negativo.

Neste caso, o diagnóstico de MEG se deu através de exclusão de causas, baseado principalmente pela imagem de RM que evidenciava a provável presença de processo



inflamatório em múltiplas áreas, sendo confirmado posteriormente através do diagnóstico terapêutico. Entretanto, para o diagnóstico definitivo de MEG *antemortem*, o recomendado seria a realização de uma biopsia cerebral, permitindo uma assertividade de 82% a 100%, além da exclusão de acometimento de neoplasia (BIRCHARD; SHERDING, 2008; COATES; JEFFERY, 2014). Este método de diagnóstico não foi utilizado devido a localização em que se encontrava o efeito de massa entre o cerebelo e tronco encefálico, onde o risco de óbito do paciente seria alto.

O tratamento utilizado no caso relatado consistiu na monoterapia pela administração cíclica de citarabina como um agente imunomodulador. Apesar de alguns protocolos indicarem a associação com prednisona, neste caso foi optado pela monoterapia, levando-se em conta que a citarabina apresenta bom controle dos sinais clínicos neurológicos, além de resultar em menor incidência de efeitos adversos. Nos protocolos que utilizam a prednisona são descritos como efeitos adversos: pelagem seca e opaca, ganho de peso, respiração ofegante, vômito, diarreia, enzimas hepáticas elevadas, ulcerações gastrointestinal, hipercoagulabilidade, lipidemias, ativação ou agravamento do diabetes mellitus, perda de massa muscular, alterações comportamentais (depressão e letargia), hiperadrenocorticismos iatrogênicos e insuficiência adrenocortical. Ainda, a polidipsia, polifagia e poliúria podem ser observadas com a terapia de explosão de curto prazo. De fato, os efeitos adversos mais comumente visualizados com o uso de prednisona são Os efeitos adversos associados às doses imunossupressoras são mais comuns e potencialmente mais graves (PLUMB, 2018).

Para as aplicações de citarabina foi utilizado o protocolo de infusão intravenosa de 200 mg / m<sup>2</sup> sendo administrado em 6 horas. O ciclo de tratamento foi repetido a cada 3 semanas por 3 ciclos. Posteriormente, o intervalo entre os ciclos de tratamento é aumentado em 1 semana (4 semanas) para 3 ciclos no novo intervalo de tratamento. Os ciclos de tratamento são gradualmente estendidos a cada 6 semanas para 1 ciclo e posteriormente 8 semanas para 1 ciclo, sendo a partir disso definido a alta do paciente. Considerando o paciente relatado, como houve redução significativa nas áreas de processo inflamatório, evidenciados na segunda RM (controle) e melhora clínica, foi possível descartar tratar-se de uma neoplasia do SNC. Tal fato está relacionado a não observância do efeito em massa e a diminuição da área de hipersinal. De fato, a evidência de áreas de hipersinal (inflamação) formando efeito de massa é compatível com a presença de neoplasia, estando associada à altas chances de óbito (LOWRIE; SMITH; GAROSI, 2013).

Estudos relatam dois tipos de protocolos para a aplicação de citarabina, sendo eles: a) administrado 50 mg / m<sup>2</sup> a cada 12 horas por via subcutânea *bolus* por 2 dias consecutivos ou

b) infusão intravenosa de  $25 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{hora}$  durante 8 horas com intervalos entre aplicações iniciando em 3 semanas chegando a 8 semanas (COATES; JEFFERY, 2014). Segundo Cozzarelli (1977), a via subcutânea era a de eleição, por permitir uma absorção lenta e prolongada do fármaco, necessária para maximizar o efeito da citarabina nas células que se dividem rapidamente. Porém, segundo Plumb (2018), a aplicação subcutânea embora tenha sido relatada, não atingiu as concentrações de estado estacionário porque a citarabina foi rapidamente absorvida e eliminada, ou seja, a administração subcutânea não é recomendada. Por outro lado, a infusão intravenosa de taxa constante produz uma concentração plasmática sustentada durante o curso de tempo em que é administrada (CROOK *et al.*, 2013; LOWRIE; THOMSON, SMITH, GAROSI, 2016).

## 6. CONCLUSÃO

A MEG é uma doença neurológica comum do SNC, porém subdiagnosticada. Os sinais clínicos da MEG em cães podem variar muito, o que torna dificultoso o diagnóstico sugestivo tanto pelos sinais clínicos variados quanto a demanda de recursos necessários para os exames complementares que necessita. A terapia utilizando ciclo de aplicação de citarabina, apesar de pouco descrita, demonstrou ser efetiva nos casos acompanhados, reduzindo o número de óbitos.

Com a escolha do tratamento com citarabina, foi observada uma melhora significativa na paciente relatada, sendo observado a remissão do processo inflamatório, confirmados pelas segundas RM e análise do LCR, com conseqüente ausência dos sinais clínicos neurológicos apresentados. Ainda, as crises epiléticas foram controladas com a associação de levetiracetam e fenobarbital, garantindo qualidade de vida a paciente.

## REFERÊNCIAS

- AZEVEDO, A.; SCHAMALL, R. **Líquido Cerebroespinal: o guia definitivo para médicos veterinários**. Porto Alegre: Copyright André Azevedo, 2021. 86 p.
- BIRCHARD, S. J.; SHERDING, R. G. **Manual Saunders de Clínica de Pequenos Animais**. 3. ed. São Paulo, Roca, 2008. 2048 p.
- CHERUBINI, G. B. *et al.* Characteristics of magnetic resonance images of granulomatous meningoencephalomyelitis in 11 dogs. **Veterinary Record**, v. 159, n. 4, p. 110-115, jul. 2006. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1136/vr.159.4.110>.
- COATES, J. R.; JEFFERY, N. D. Perspectives on Meningoencephalomyelitis of Unknown Origin. **Veterinary Clinics Of North America: Small Animal Practice**, v. 44, n. 6, p. 1157-1185, nov. 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cvsm.2014.07.009>.
- CORNELIS, I. *et al.* Clinical presentation, diagnostic findings, prognostic factors, treatment and outcome in dogs with meningoencephalomyelitis of unknown origin: a review. **The Veterinary Journal**, v. 244, p. 37-44, fev. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tvjl.2018.12.007>.
- COSTA, R. C. **Meningoencefalites não-infecciosas / de causa desconhecida - Tratamento**. Sp: Associação Brasileira de Neurologia Veterinária, 2016. 20 p.
- CROOK, K. I. *et al.* The pharmacokinetics of cytarabine in dogs when administered via subcutaneous and continuous intravenous infusion routes. **Journal Of Veterinary Pharmacology And Therapeutics**, v. 36, n. 4, p. 408-411, 3 set. 2012. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/jvp.12008>.
- DEWEY, C. W.; COSTA, R. C. **Neurologia Canina e Felina: guia prático**. São Paulo: Guará, 2017. 752 p.
- DI TERLIZZI, R.; PLATT, S. R. The function, composition and analysis of cerebrospinal fluid in companion animals: part ii ∴ analysis. **The Veterinary Journal**, v. 180, n. 1, p. 15-32, abr. 2009. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tvjl.2007.11.024>.
- DESNOYERS, M., BÉDARD, C., MEINKOTH (ED.), J. H. & CRYSTAL, M. A. Cerebrospinal fluid analysis. In COWELL, R. L., TYLER, R. D., MEINKOTH, J. H. & DENICOLA, D. B. (Eds.), **Diagnostic cytology and hematology of the dog and cat** (3ª Edição, pp 215 - 232). Missouri, USA: Mosby Elsevier Inc, 2008.
- DYCE, K. M.; WENSING, C. J. G.; SACK, W. O. **Tratado de anatomia veterinária**. 4 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.
- GRANGER, N.; SMITH, P. M; JEFFERY, N. D. Clinical findings and treatment of non-infectious meningoencephalomyelitis in dogs: a systematic review of 457 published cases from 1962 to 2008. **The Veterinary Journal**, v. 184, n. 1, p. 290-297, 2010.
- JERICÓ, M. M.; ANDRADE NETO, J. P.; KOGIKA, M. M. **Tratado de Medicina Interna de Cães e Gatos**. 2. ed. Rio de Janeiro: Roca, 2015. 2394 p.

JUNQUEIRA, LC; CARNEIRO, J. **Histologia básica**. 12. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.

JONES, Aslynn; MCGRATH, Stephanie; GUSTAFSON, Daniel L.. The pharmacokinetics of cytarabine administered at three distinct subcutaneous dosing protocols in dogs with meningoencephalomyelitis of unknown origin. **Journal Of Veterinary Pharmacology And Therapeutics**, [S.L.], v. 42, n. 6, p. 588-592, 6 set. 2019. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/jvp.12809>.

KÖNIG, H. E.; LIEBICH, H-G. **Anatomia dos animais domésticos: texto e atlas colorido**. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2016.

LOWRIE, M.; THOMSON, S.; SMITH, P.; GAROSI, L. Effect of a constant rate infusion of cytosine arabinoside on mortality in dogs with meningoencephalitis of unknown origin. **The Veterinary Journal**, v. 213, p. 1-5, jul. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tvjl.2016.03.026>.

LOWRIE, M.; SMITH, P. M.; GAROSI, L. Meningoencephalitis of unknown origin: investigation of prognostic factors and outcome using a standard treatment protocol. **Veterinary Record**, v. 172, n. 20, p. 527-527, maio 2013. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1136/vr.101431>.

MARQUES JUNIOR, A. P. *et al.* **Neurologia em Cães e Gatos**. 69. ed. Minas Gerais: FEPMVZ, 2013. 97 p.

MUÑANA, K.R. *et al.* Evaluation of Levetiracetam as Adjunctive Treatment for Refractory Canine Epilepsy: a randomized, placebo-controlled, crossover trial. **Journal Of Veterinary Internal Medicine**, v. 26, n. 2, p. 341-348, 1 fev. 2012. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1939-1676.2011.00866.x>.

PASTINA, B. *et al.* The pharmacokinetics of cytarabine administered subcutaneously, combined with prednisone, in dogs with meningoencephalomyelitis of unknown etiology. **Journal Of Veterinary Pharmacology And Therapeutics**, [S.L.], v. 41, n. 5, p. 638-643, 15 maio 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/jvp.12667>.

PLUMB, D. C. **Plumb's Veterinary Drug Handbook**. 9. ed. John Wiley e Sons, Inc., 2018. 1428 p.

PORTERO, M. *et al.* Cerebrospinal fluid and blood lactate concentrations as prognostic biomarkers in dogs with meningoencephalitis of unknown origin. **The Veterinary Journal**, v. 254, p. 105395, dez. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tvjl.2019.105395>.

ROSSMEISL, J. H. *et al.* Frame-Based Stereotactic Biopsy of Canine Brain Masses: Technique and Clinical Results in 26 Cases. **Frontiers In Veterinary Science**, v. 2, n. 20, p. 1-13, jul. 2015.

STEINBERG M.; FAISSLER D. Levetiracetam therapy for longterm idiopathic epileptic dogs. ACVIM Abstracts. **J Vet Intern Med** 2004; 18:410.

TILLEY, L.P.; SMITH JR., F.W.K. **Consulta Veterinária em 5 Minutos**: espécies canina e felina. 5. ed. Sp: Manole, 2015. 1564 p.

THOMAS, W. B. Inflammatory diseases of the central nervous system in dogs. **Clinical**  
VOLK H.A.; MATIASEK L.A.; LUJAN FELIU-PASCUAL A. *et al.* The efficacy and tolerability of levetiracetam in pharmaco-resistant epileptic dogs. **Vet J.** 2008; 176:310–319.

ZARFOSS, M., SCHATZBERG, S., VENATOR, K., CUTTER-SCHATZBERG, K., CUDDON, P., PINTAR, J., DELAHUNTA, A. Combined cytosine arabinoside and prednisone therapy for meningoencephalitis of unknown aetiology in 10 dogs. **Journal of Small Animal Practice**, 47(10), 588–595, 2006. doi:10.1111/j.1748-5827.2006.00172.x