

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE VETERINÁRIA  
COMISSÃO DE GRADUAÇÃO**

**MENINGOENCEFALITE NECROSANTE EM CÃES: REVISÃO DE LITERATURA**

**Gabriela Mendes Coelho**

**PORTO ALEGRE**

**2019/2**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE VETERINÁRIA  
COMISSÃO DE GRADUAÇÃO**

**MENINGOENCEFALITE NECROSANTE EM CÃES: REVISÃO DE LITERATURA**

Autor: Gabriela Mendes Coelho

Trabalho apresentado à Faculdade de Veterinária como requisito parcial para a obtenção da graduação em Medicina Veterinária

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Juliana Voll

Coorientadora: Dr<sup>a</sup>. Paula C. Sieczkowski Gonzalez

**PORTO ALEGRE**

**2019/2**

## AGRADECIMENTOS

Com este trabalho encerra-se um longo ciclo, uma trajetória árdua e a realização de um lindo sonho de infância. Dessa forma, agradeço primeiramente à minha mãe, Sandra, pela minha criação, por seus cuidados, seu amor incondicional e por ter sido pai e mãe em muitos momentos. Mãe, és meu exemplo de mulher, obrigada por não ter deixado eu desistir do meu sonho, acreditando no meu potencial e me fortalecendo diariamente. À Dona Dulce, minha avó e amiga, uma mulher guerreira e de coração imenso. Às demais mulheres da minha família: minha irmã, Marina, obrigada por ser minha maior parceira dessa vida e por me tornar dinda da Maria Clara; minha sobrinha, Maria Clara, por me ensinar que todos os dias merecem ser vividos com grande intensidade e amor, pois sempre temos algo novo para aprender; minhas tias Shirlei e Simone que sempre me cuidaram e me apoiaram, não deixaram faltar nada durante esses anos de graduação e ao longo da minha vida. Agradeço à toda minha família pelo apoio, compreensão e amor ao longo desses anos de faculdade.

Às amigas Thaysa, Mariana H., Maura, Carolina, Ana, Jéssica e Mariana O. pelas conversas, festas, risadas e apoio emocional, estando presente todas sempre que precisei de um abraço e uma longa conversa sobre as dificuldades enfrentadas na faculdade de veterinária.

Aos colegas e amigos de faculdade e de estágio, os meus maiores presentes desses anos todos de graduação, sem vocês eu não chegaria até aqui, obrigada por tudo: Kirian, Marina, Arthur, Anne, Brenda, Lucas K., Aline, Roberta, Patrícia, Priscila, Bianca, Cassiane, Alice, Veridiana, Ana V., Bruna, Raisal, Danny, Eduarda, Isadora, Mariana, Vanessa, Amanda, Anna, Dannea, Gabriela, Marília e Luciana.

À minha orientadora e à minha coorientadora, Juliana e Paula, respectivamente, pela paciência e pela ajuda, me recebendo sempre com carinho e dedicação. A todos os professores da graduação e aos profissionais que tive a honra de ter conhecido e ter aprendido com eles. À Universidade Federal do Rio grande do Sul pela qualidade de ensino.

A todos os animais, principalmente ao meu cachorro, Kim, que aguentou meus piores momentos como estudante de veterinária, naqueles dias em que eu chegava em casa e só precisava chorar, ele permanecia ao meu lado, meu grande companheiro.

Por fim, dedico este trabalho ao pai, Marco Aurélio, “*in memoriam*”, que ilumina e protege o meu caminho. Agradeço a ele por ter me ensinado a ser uma pessoa alegre e tentar alegrar a vida das pessoas.

## RESUMO

A meningoencefalite necrosante é uma doença inflamatória não séptica que atinge o sistema nervoso central de cães, não apresentando uma causa definida. A etiologia ainda não está totalmente esclarecida, porém estudos sugerem que fatores autoimunes e imunomediados podem estar relacionados com a origem desta doença e existe suscetibilidade genética para algumas raças. A doença acomete cães jovens, entre os seis meses e sete anos, principalmente as raças de pequeno porte. É geralmente de início agudo, apresentando rápida progressão dos sinais clínicos. Os sinais clínicos mais observados são alteração do nível de consciência, alterações comportamentais, andar em círculos, ataxia, paresia e crises epiléticas. O diagnóstico definitivo é realizado através do exame necroscópico e histopatológico do sistema nervoso central. O diagnóstico presuntivo é baseado na suspeita clínica obtida através do exame neurológico e em exames complementares, preferencialmente pela ressonância magnética e a análise do líquido cefalorraquidiano. O tratamento é feito com o uso de corticosteroides e outros fármacos imunossupressores, a escolha pelo protocolo terapêutico depende do estado inicial do paciente e do monitoramento do quadro clínico. É considerada uma doença fatal e o prognóstico é ruim a reservado, pois o agravamento dos sinais clínicos ocorre de forma rápida. O objetivo deste estudo é evidenciar a relevância da meningoencefalite necrosante na clínica veterinária e abordar os aspectos etiológicos, clínicos, diagnósticos e terapêuticos da meningoencefalite necrosante.

**Palavras-chave:** Cães. Meningoencefalite necrosante. Sistema nervoso central.

## **ABSTRACT**

*Necrotizing meningoencephalitis is a non-septic inflammatory disease that affects the central nervous system of dogs and has no definite cause. The etiology is not yet fully understood, but studies suggest that autoimmune and immune-mediated factors may be related to the origin of this disease and there is genetic susceptibility to some races. The disease affects young dogs, between six months and seven years, especially small breeds. It is usually of acute onset and rapid progression of clinical signs. The most commonly observed clinical signs are altered level of consciousness, behavioral changes, circling, ataxia, paresis and epileptic seizures. The definitive diagnosis is made through necroscopic and histopathological examination of the central nervous system. The presumptive diagnosis is based on clinical suspicion obtained through neurological examination and complementary exams, preferably by magnetic resonance imaging and cerebrospinal fluid analysis. Treatment is made with the use of corticosteroids and other immunosuppressive drugs. The choice of the therapeutic protocol depends on the patient's initial state and on the monitoring of the clinical picture. It is considered a fatal disease and the prognosis is poor to reserved, because the worsening of clinical signs occurs quickly. The aim of this study is to highlight the relevance of necrotizing meningoencephalitis in the veterinary clinic and to address the etiological, clinical, diagnostic and therapeutic aspects of necrotizing meningoencephalitis.*

**Keywords:** *Dogs. Necrotizing meningoencephalitis. Central nervous system.*

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Desenho esquemático evidenciando a divisão anatômica do encéfalo (equino), em corte sagital .....	11
Figura 2 – Desenho esquemático da secção transversal do seio sagital dorsal do encéfalo.....	13
Figura 3 – Imagem de ressonância magnética do encéfalo, em corte transversal, de um cão <i>pug</i> (macho, três anos) com MEN .....	21
Figura 4 – Imagem de ressonância magnética, em corte sagital (A) e transversal ao nível intertalâmico (B e C), de um cão maltês (fêmea, dois anos) com MEN.....	22
Figura 5 – Imagem do cérebro, em corte transversal, de um cão yorkshire com MEN (fêmea, cinco anos) .....	23
Figura 6 – Imagem do exame microscópico histopatológico (coloração hematoxilina-eosina) do cérebro, região cortical do lobo parietal, de um cão pug com MEN (fêmea, um ano) .....	24

## LISTA DE ABREVIATURAS

kg	quilograma(s)
LCR	líquido cefalorraquidiano
LEN	leucoencefalite
MEN	meningoencefalite necrosante
MEG	meningoencefalite granulomatosa
mg	miligrama(s)
m <sup>2</sup>	metro(s) quadrado(s)
SNC	sistema nervoso central
RM	ressonância magnética
TC	tomografia computadorizada

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	8
<b>2</b>	<b>ANATOMIA DO SISTEMA NERVOSO</b> .....	10
<b>2.1</b>	<b>Organização microscópica</b> .....	10
<b>2.2</b>	<b>Organização macroscópica</b> .....	11
2.2.1	Meninges .....	12
2.2.2	Líquido cefalorraquidiano .....	13
<b>3</b>	<b>MENINGOENCEFALITE NECROSANTE</b> .....	15
<b>3.1</b>	<b>Etiologia</b> .....	15
<b>3.2</b>	<b>Sinais clínicos</b> .....	16
<b>3.3</b>	<b>Diagnóstico</b> .....	17
3.3.1	Exame clínico neurológico .....	18
3.3.2	Exames complementares .....	18
3.3.2.1	Hemograma .....	19
3.3.2.2	Análise do líquido cefalorraquidiano .....	19
3.3.2.3	Ressonância magnética.....	20
3.3.2.4	Tomografia computadorizada.....	22
3.3.3	Diagnóstico definitivo .....	23
3.3.4	Diagnóstico diferencial.....	24
<b>3.4</b>	<b>Tratamento</b> .....	24
<b>3.5</b>	<b>Prognóstico</b> .....	26
<b>4</b>	<b>CONCLUSÃO</b> .....	27
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	28



## 1 INTRODUÇÃO

A meningoencefalite necrosante (MEN) é uma doença inflamatória idiopática que atinge o sistema nervoso central de cães. É conhecida como encefalite do cão *pug* por acometer principalmente animais dessa raça. (TAYLOR, 2015). A enfermidade foi diagnosticada pela primeira vez nos Estados Unidos (DE LAHUNTA, 1983<sup>1</sup> *apud* ZAMBONI *et al.*, 2018) e, segundo Diniz *et al.* (2006), o primeiro relato de meningoencefalite necrosante em um cão da raça *pug*, no Brasil, ocorreu em 2006, no estado de São Paulo.

Existem outros tipos de meningoencefalites sem causa definida que afetam os cães, como a meningoencefalite granulomatosa (MEG) e a leucoencefalite (LEN) (TALARICO; SCHATZBERG, 2010). Lorenz e Kornegay (2006), incluem a arterite-meningite responsiva a esteroide e a vasculite meníngea necrosante como doenças inflamatórias não sépticas do sistema nervoso central (SNC) que não apresentam causa definida, mas há suspeita de mecanismos imunomediados envolvidos na etiologia. Diferentes expressões com sentido semelhante são utilizadas para classificar meningoencefalites sem etiologia definida como, por exemplo, encefalite não infecciosa e encefalite imunomediada. Apesar dessas doenças serem conhecidas e estudadas há muitos anos, a patologia ainda não é totalmente compreendida, o que dificulta o diagnóstico definitivo *in vivo* (FLEGEL, 2017). Um estudo realizado por Greer *et al.* (2009) sugere uma alta herdabilidade genética da MEN em cães da raça *pug*.

O diagnóstico presuntivo da MEN é obtido através da observação dos sinais clínicos neurológicos apresentados pelo paciente, juntamente com a análise físico-química e citológica do líquido cefalorraquidiano (LCR), hemograma, análises bioquímicas séricas, testes sorológicos, exames de imagem como: radiografias, ultrassonografias, tomografia computadorizada e ressonância magnética (SÁNCHEZ; AMORIM, 2015). O diagnóstico diferencial para outros tipos de meningoencefalite, seja ela não infecciosa ou infecciosa, bem como para outras doenças que possam causar disfunções neurológicas semelhantes, é de grande importância e corrobora com a tomada de decisões posteriores: tratamentos e prognóstico. O diagnóstico definitivo para as meningoencefalites não infecciosas é feito através do exame necroscópico e histopatológico do SNC (LORENZ; KORNEGAY, 2006).

---

<sup>1</sup> DE LAHUNTA, A. Chronic encephalitis of Pugs dogs. *In*: DE LAHUNTA, A.; GLASS, E.; KENT, M. (ed.). **Veterinary neuroanatomy and clinical neurology**. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders, 1983.

A meningoencefalite é geralmente de início agudo, progressivo e os sinais clínicos podem variar de acordo com a região do sistema nervoso central acometida pela inflamação. Sendo assim, são considerados comumente sinais de origem multifocal (TALARICO; SCHATZBERG, 2010). O tratamento para as meningoencefalites de etiologia desconhecida ainda não está totalmente esclarecido. Atualmente recomenda-se terapia imunossupressora multimodal e os protocolos terapêuticos diferem quanto à dosagem, tempo de tratamento e monitoramento do estado clínico do paciente para ajustes de doses (VITALE; FOSS, 2019). O prognóstico pode ser considerado ruim, pois além de ser uma doença progressiva e de difícil diagnóstico, não há tratamento específico (THOMAS, 1998; DINIZ *et al.*, 2006; CAMPELO; LOBO, 2008<sup>2</sup> *apud* ROMÃO *et al.*, 2010).

Sendo assim, este trabalho tem como objetivo elucidar aspectos relevantes da meningoencefalite necrosante em cães, realizando uma revisão de literatura e abordando temas como: sinais clínicos, fatores predisponentes, etiologia, métodos de diagnóstico e alternativas de tratamento.

---

<sup>2</sup> CAMPELO, A. O.; LOBO, C. Relato de encefalite do cão pug no Rio Grande do Sul: aspectos clínicos. *In*: CONGRESSO BRASILEIRO DE VETERINÁRIA, 35., 2008, Gramado, **Anais**. Universidade Federal de Pelotas, 2008.

## 2 ANATOMIA DO SISTEMA NERVOSO

O sistema nervoso estabelece o papel de regular o organismo animal permitindo que este se adapte às alterações ocorridas no meio externo e interno (KÖNING; LIEBICH; CERVENY, 2004).

Para uma precisa localização das lesões no sistema nervoso é de extrema importância o conhecimento da neuroanatomia, assim torna-se possível presumir o diagnóstico de uma neuropatia através da observação dos sinais clínicos apresentados pelo paciente. O sistema nervoso dos cães está dividido em sistema nervoso central (encéfalo e medula espinhal) e sistema nervoso periférico (nervos cranianos, nervos espinhais e sistema nervoso vegetativo) (LORENZ; KORNEGAY, 2006).

Nessa seção será apresentada parte da estrutura anatômica do sistema nervoso central, bem como a sua composição histológica e suas funções, possibilitando uma melhor compreensão sobre as regiões afetadas pela meningoencefalite necrosante e os sinais clínicos observados nos pacientes acometidos.

### 2.1 Organização microscópica

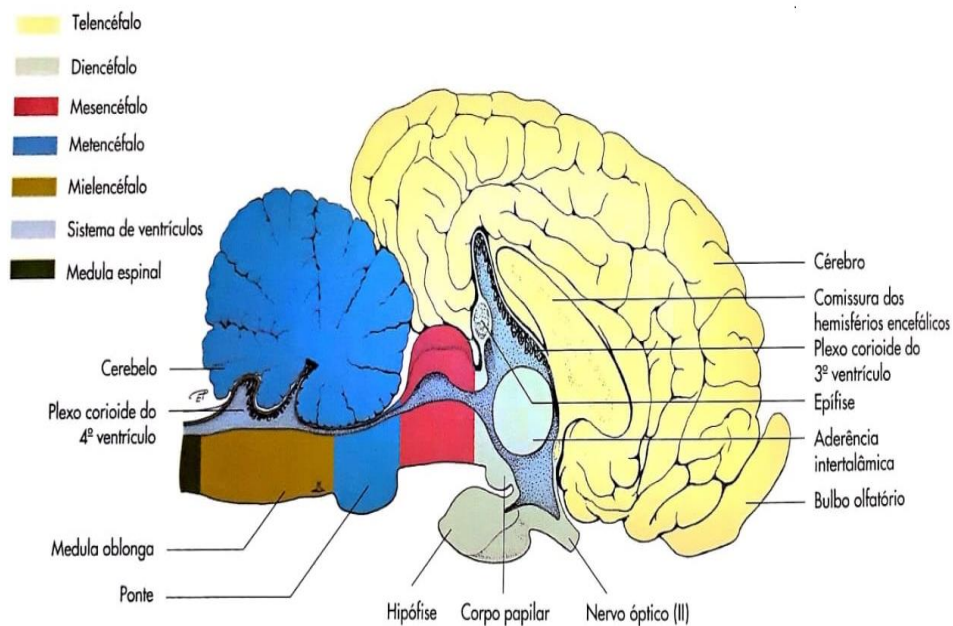
As várias funções do sistema nervoso são realizadas por dois tipos de células: os neurônios e as células da glia (neuroglia). Os neurônios transmitem impulsos nervosos através de sinapses. Um neurônio consiste em corpo celular, dendritos (conduzem impulsos nervosos na direção do corpo celular) e axônio (conduz impulsos nervosos para longe do corpo celular). As células da glia servem de sustentação para os neurônios, mas também apresentam outras funções, são consideradas elementos não neuronais e incluem as seguintes células: oligodendrócitos, astrócitos, células ependimais e micróglia (REECE, 2014). Segundo König, Liebich e Cervený (2004), as células da glia são responsáveis pela formação da barreira hematoencefálica.

Nomeia-se nervos um grupo de fibras nervosas envolvidas por tecido conjuntivo, cada fibra permite a passagem de estímulos em apenas uma direção. As fibras nervosas aferentes conduzem estímulos da periferia para o sistema nervoso central, enquanto as fibras nervosas eferentes conduzem estímulos originados no sistema nervoso em direção a periferia. Os feixes de fibras nervosas no encéfalo e na medula espinhal formam a substância branca, enquanto a substância cinzenta é formada de neuroplasma (citoplasma das células nervosas) e de células da glia circundantes (KÖNIG; LIEBICH; CERVENY, 2004).

## 2.2 Organização macroscópica

O encéfalo é a parte do SNC situado dentro da cavidade craniana e divide-se anatomicamente em: rombencéfalo, cuja cavidade é o IV ventrículo, mesencéfalo (cavidade correspondente é o aqueduto cerebral) e o prosencéfalo (cavidade III ventrículo e ventrículos laterais). O rombencéfalo é composto pelo mielencéfalo (medula oblonga) e pelo metencéfalo (cerebelo e ponte). O Mesencéfalo é formado pelo tecto mesencefálico (colículos rostrais e caudais) e pedúnculos cerebrais. O prosencéfalo é composto pelo diencefalo (epitálamo, tálamo e hipotálamo) e pelo telencéfalo (hemisférios cerebrais, corpo caloso, fórnix, rinencéfalo, córtex e os núcleos da base) (GETTY, 1981). A organização segmental do encéfalo pode ser verificada na Figura 1.

Figura 1 – Desenho esquemático evidenciando a divisão anatômica do encéfalo (equino), em corte sagital



Fonte: König; Liebich (2011, p. 514).

Os hemisférios cerebrais são formados, externamente por substância cinzenta, sendo essa região chamada de córtex cerebral, internamente por substância branca e núcleos basais (grupos de neurônios que controlam os movimentos semivoluntários complexos, como caminhar e correr). O córtex cerebral possui uma área motora que está relacionada com os movimentos musculares e áreas sensoriais: área somestésica ou sensorial corpórea, área visual, área auditiva, área olfatória (REECE, 2014).

### 2.2.1 Meninges

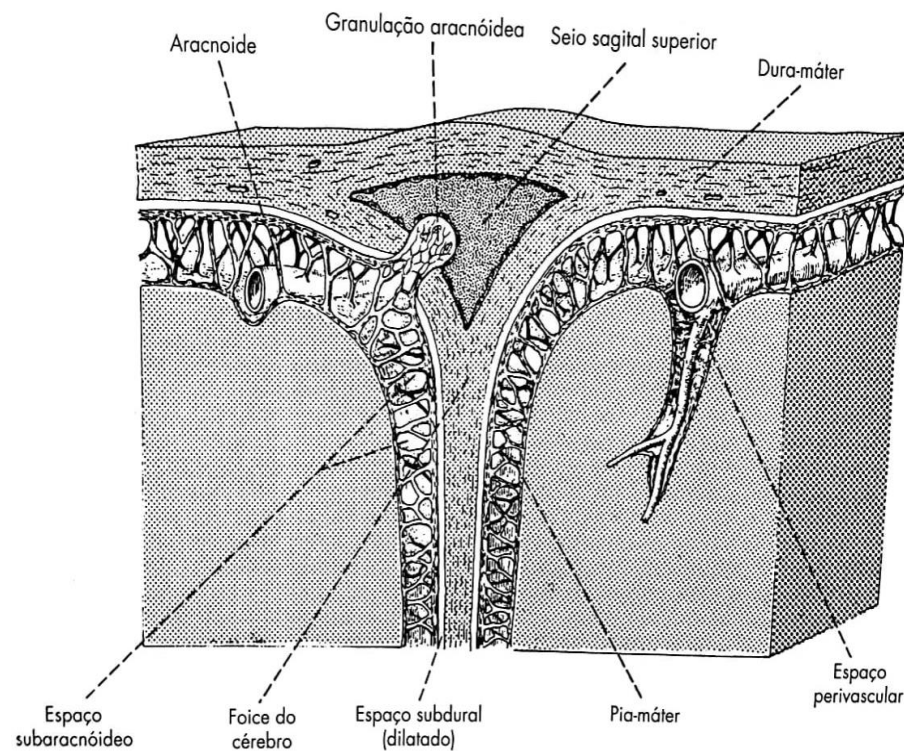
Segundo König, Liebich e Cervený (2004), as meninges são membranas conjuntivas que recobrem o sistema nervoso central, possuem inervação e por isso são sensíveis à dor. Essas membranas servem de proteção para os centros nervosos e o conhecimento da disposição anatômica das mesmas é importante, pois são regiões comumente afetadas por processos patológicos (MACHADO, 2014).

Quanto à disposição anatômica das meninges temos a seguinte organização: a dura-máter é a membrana mais superficial, sendo formada por tecido conjuntivo rico em colágeno, apresentando vasos e nervos. A dura-máter cerebral é formada por dois folhetos, o interno e o externo, mas apenas o interno estende-se com a dura-máter espinal. O folheto interno da dura-máter forma pregas que dividem a cavidade craniana em diversas regiões. As principais pregas são: foice do cérebro, tenda do cerebelo e o diafragma da sela. Já o folheto externo está aderido aos ossos do crânio e, devido a este detalhe, diferencia-se da dura-máter existente na medula espinal, pois não permite a formação de um espaço epidural no encéfalo. No encéfalo não há terminações nervosas sensitivas, portanto, a sensibilidade intracraniana localiza-se na dura-máter, região bem inervada. Entre as duas lâminas da dura-máter temos espaços que são revestidos de endotélio e recebem a drenagem venosa do encéfalo, sendo chamados de seios da dura-máter (MACHADO, 2014; REECE, 2014).

A aracnoide localiza-se abaixo da dura-máter e separa-se desta através de um espaço (espaço subdural) que contém líquido para a lubrificação do contato entre as duas membranas. Em relação a pia-máter, membrana subjacente à aracnoide, há um espaço que separa as duas membranas (espaço subaracnóideo) e permite a comunicação entre o espaço subaracnóideo do encéfalo e da medula espinal, este espaço é preenchido por líquido (líquido cefalorraquidiano). O espaço subaracnóideo tem profundidade variável e nas áreas de dilatação deste espaço, onde há maior afastamento entre as membranas aracnoide e pia-máter, temos as cisternas subaracnóideas contendo grande quantidade de líquido cefalorraquidiano. Em alguns pontos a aracnoide forma proeminências que penetram no interior dos seios da dura-máter e carregam prolongamentos do espaço subaracnóideo, são as chamadas granulações aracnóideas, nessas regiões o líquido é eliminado para a corrente sanguínea. Observa-se ainda no espaço subaracnóideo as trabéculas aracnóideas, estas estendem-se da membrana aracnoide em direção à pia-máter com aspecto de teia de aranha, dando o nome a membrana (MACHADO, 2014; REECE, 2014).

De acordo com Reece (2014), a pia-máter, meninge mais interna, segue todas as depressões e fissuras da superfície cerebral, ficando aderida intimamente à superfície do encéfalo. Esta membrana permite maior resistência ao tecido nervoso, pois este apresenta-se frágil (MACHADO, 2014). A disposição das meninges pode ser observada na Figura 2.

Figura 2 – Desenho esquemático da secção transversal do seio sagital dorsal do encéfalo



Observa-se a disposição das meninges, os espaços meníngeos e uma granulação aracnóidea.

Fonte: Machado (2014, p. 77).

### 2.2.2 Líquido cefalorraquidiano

O líquido cefalorraquidiano (LCR), também chamado de líquido cérebro-espinhal ou líquor, é produzido pelos plexos coróides. Os plexos coróides são fixados nos ventrículos através de uma duplicação da pia-máter e são formados por uma camada de células endimárias e uma camada epitelial. Esse líquido representa uma proteção mecânica para o sistema nervoso central (KÖNING; LIEBICH; CERVENY, 2004). O LCR origina-se do plasma sanguíneo e apresenta-se na forma aquosa, contendo poucos linfócitos, mas não apresenta outros tipos de células comumente encontradas no sangue. O número de linfócitos

pode estar aumentado e pode haver outros elementos celulares no LCR em casos de processos inflamatórios ou lesões das meninges (REECE, 2014).

### 3 MENINGOENCEFALITE NECROSANTE

Relatos apontam que 25% das doenças que acometem o SNC de cães são de origem inflamatória imunomediada (MUÑANA; LUTTGEN, 1998<sup>3</sup> *apud* VITALE; FOSS, 2019). Em um estudo retrospectivo realizado entre os anos de 2006 e 2013, pela Universidade Federal de Santa Maria, observou-se que onze por cento dos mil cento e oitenta e quatro animais atendidos foram diagnosticados com meningoencefalomielites não-infecciosas, sendo a MEG, a MEN e a meningite-arterite as mais frequentes (CHAVES *et al.*, 2014).

Até o presente momento, alguns cães de raças pequenas diagnosticados com MEN e LEN foram relatados, incluindo *pugs* (CORDY; HOLLIDAY, 1989; KOBAYASHI *et al.*, 1994; DINIZ *et al.*, 2006; LEVINE *et al.*, 2008; ROMÃO *et al.*, 2010; DELUCCHI *et al.*, 2015; ZAMBONI *et al.*, 2018), *yorkshire terrier* (LOTTI *et al.*, 1999), pequinês (CANTILE *et al.*, 2001), buldogue francês (TIMMANN *et al.*, 2007), maltês terrier (VIOLIN *et al.*, 2008), *chihuahua* (HIGGINS *et al.*, 2008), *papillon*, *shih tzu*, *coton de tulear*, *brussels griffon* (COOPER *et al.*, 2014), *staffordshire bull terrier* (ESTEY; SCOTT; CERDA-GONZALLEZ, 2014).

#### 3.1 Etiologia

De acordo com Dewey (2017), as encefalites necrosantes podem ser de dois tipos: a MEN e a LEN. São patologias distintas, porém ambas consideradas como distúrbios autoimunes. Há uma grande probabilidade de que a MEN e a LEN sejam variantes do mesmo processo patológico. Entretanto, apresentam diferentes características quanto a neurolocalização das lesões: na MEN as lesões são encontradas no encéfalo, mais precisamente na região talamocortical, envolvendo as leptomeninges (aracnoide e pia-máter) e observa-se perda da delimitação entre as substâncias branca e cinzenta; enquanto na LEN as lesões são comumente observadas na região talamocortical e na região do troco encefálico, porém lesões nas leptomeninges e no córtex cerebral não são habitualmente observadas. Segundo Higgins *et al.* (2008) e Cooper *et al.* (2014), não é possível saber se os diferentes tipos de meningoencefalomielites de origem desconhecida que atingem especificamente algumas raças são variações de uma mesma etiologia ou são patologias distintas. É importante

---

<sup>3</sup> MUÑANA, K. R.; LUTTGEN, P. J. Prognostic factors for dogs with granulomatous meningoencephalomyelitis: 42 cases (1982-1996). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, New York, v. 212, n. 12, p. 1902-1906, June 1998.



ressaltar que o termo meningoencefalomielite de origem desconhecida abrange todas as doenças inflamatórias não infecciosas que acometem o SNC de cães (COATES; JEFFERY, 2014). Sendo assim, a MEN é considerada um subtipo de meningoencefalomielite de origem desconhecida, não podendo ser diferenciada dos outros subtipos em exames clínicos *antemortem* de rotina, apenas em exame histopatológico.

Em algumas raças foram realizados estudos para averiguar a existência de fatores imunológicos associados à MEN. Matsuki *et al.* (2004), demonstraram que cães da raça *pug* apresentam altos títulos de auto-anticorpos anti-astrócitos no LCR, indicando um potencial envolvimento etiológico desses anticorpos na MEN. Um estudo realizado por Shibuya *et al.* (2007) mostraram que a proteína glial fibrilar ácida (GFAP) é um dos auto-antígenos comuns em MEN canina, e a existência de auto-anticorpos anti-GFAP no LCR podem estar intimamente relacionadas com a patogênese e/ou estados fisiopatológicos de MEN, indicando ser esta uma doença imunomediada. Greer *et al.* (2009) apresentaram os resultados obtidos através de suas análises quanto a herdabilidade da MEN em cães da raça *pug* (consideraram a cor da pelagem, o gênero e o *pedigree*): observaram que a herdabilidade genética desta doença é bastante pronunciada para a raça e que fêmeas de cor acastanhada tem maior predisposição genética para desenvolver a doença. Uma análise genômica mostrou a existência de dois locos gênicos relacionada à MEN em *pugs* (BARBER *et al.*, 2011). Em cães da raça *bulldog francês* foram encontrados auto-anticorpos para LEN, bem como achados histopatológicos semelhantes aos descritos em cães da raça *yorkshire* acometidos por LEN, comprovando não ser uma doença exclusiva desta última raça (SPITZBARTH *et al.*, 2010). Os fatores de risco genético associados à MEN foram também identificados para cães da raça *maltês* (SCHRAUWEN *et al.*, 2014).

As doenças auto-imunes são uma falha funcional do sistema imunológico chamada de auto-tolerância, onde ocorrem respostas imunes contra as células e tecidos do próprio organismo. Estudos recentes permitem compreender os mecanismos envolvidos nos processos patológicos e indicam a existência de vários fatores ambientais responsáveis por induzir doenças auto-imunes (TRENTIN *et al.*, 2008).

### **3.2 Sinais clínicos**

As doenças inflamatórias não infecciosas do SNC apresentam sinais clínicos geralmente semelhantes aos de doenças infecciosas e de neoplasias que podem também acometer esse sistema (COATES; JEFFERY, 2014). Devido à natureza multifocal das

meningoencefalomielites de origem desconhecida, uma variedade de sinais clínicos pode ser observada no exame clínico neurológico dos pacientes (VITALE; FOSS, 2019).

Granger, Smith e Jeffery (2010), em uma revisão sistemática de 457 casos de cães com meningoencefalomielite não infecciosa publicados entre os anos de 1962 e 2008, observaram que nos casos de encefalite necrosante, noventa e quatro por cento dos cães da raça *pug* apresentaram convulsões e doze de treze *yorkshire terriers* apresentaram convulsões e perda da visão.

As manifestações clínicas de cães com MEN são características de lesões no prosencéfalo (DE LAHUNTA; GLASS, 2009<sup>4</sup> *apud* TALARICO; SCHATZBERG, 2010). Os sinais neurológicos associados a MEN costumam aparecer em cães jovens com idade média de dois anos e cinco meses, podendo iniciar entre os seis meses até os sete anos de vida (CORDY; HOLLIDAY, 1989. LEVINE *et al.*, 2008). Pode ter curso agudo com progressão dos sinais clínicos ocorrendo dentro de duas semanas, ou crônico onde a manifestação dos sinais clínicos varia de quatro a seis meses (DEWEY, 2003<sup>5</sup> *apud* KITAGAWA *et al.*, 2007). Porém é tipicamente de rápida progressão (TALARICO; SCHATZBERG, 2010). Os sinais clínicos comumente observados em cães com MEN são: epilepsia parcial ou generalizada, alteração do nível de consciência, alterações comportamentais, andar em círculos e ataxia (CORDY; HOLLIDAY, 1989). Observou-se, em outros estudos, sinais clínicos como anorexia, depressão, tremores, paresia, além de andar em círculos e alterações de comportamento (SUZUKI *et al.*, 2003; DINIZ *et al.*, 2006). Zamboni *et al.* (2018) relataram que os cães da raça *pug* descritos em seu estudo apresentaram, além dos sinais clínicos descritos anteriormente, compressão da cabeça contra objetos.

### 3.3 Diagnóstico

O diagnóstico presuntivo é alcançado através da observação do quadro clínico apresentado pelo paciente durante o exame clínico neurológico. Sendo assim, os sinais neurológicos, a localização neuroanatômica da lesão, a análise do LCR, exames de imagem do SNC como a ressonância magnética (RM) e a tomografia computadorizada (TC) e testes para descartar doenças infecciosas auxiliam no diagnóstico *antemortem*. Por sua vez, o

---

<sup>4</sup> DE LAHUNTA, A.; GLASS, E. **Veterinary neuroanatomy and clinical neurology**. 3. ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2009.

<sup>5</sup> DEWEY, C. W. **A practical guide to canine and feline neurology**. Ames: Iowa State Press, 2003.

diagnóstico *antemortem* da MEN é um desafio, pois os sinais clínicos apresentados nessa doença são semelhantes aos apresentados em outras encefalites (TALARICO; SCHATZBERG, 2010; SCHATZBERG, 2005<sup>6</sup> *apud* ADAMO, RYLANDER, ADAMS, 2007). A biópsia cerebral pode ajudar no diagnóstico *antemortem*, entretanto para a confirmação do diagnóstico das doenças inflamatórias do SNC é necessário realizar exame histopatológico (TIPOLD, 1995; THOMAS, 1998; FLEGEL *et al.* 2012; COATES; JEFFERY, 2014).

Neste capítulo será abordada a conduta médica veterinária quanto ao exame clínico neurológico e os exames complementares solicitados que auxiliam no diagnóstico da MEN. Assim, tornando possível a classificação do prognóstico e a escolha do tratamento a ser realizado.

### 3.3.1 Exame clínico neurológico

A avaliação completa do paciente auxilia o médico veterinário na realização do diagnóstico. Deve ser iniciada a partir da anamnese seguida do exame físico e neurológico, tendo como objetivo determinar a localização, a severidade e a causa de alterações no SNC. Durante o exame neurológico o ideal é que a avaliação seja realizada ordenadamente, sugere-se: inspeção visual, palpação, avaliação dos pares de nervos cranianos, avaliação das reações posturais e locomoção, avaliação do nível de consciência, avaliação dos reflexos medulares e reflexos sensoriais (CHRISMAN *et al.*, 2005; LORENZ; KORNEGAY, 2006; MARCONDES; BORGES, 2017). Segundo Lorenz e Kornegay (2006) um esquema numérico é utilizado para registrar as respostas observadas durante o exame: (0) sem resposta; (+1) resposta diminuída; (+2) resposta normal; (+3) resposta exagerada; e (+4) resposta exagerada com clono.

### 3.3.2 Exames complementares

Os exames complementares devem ser recomendados de acordo com os dados obtidos através da anamnese, histórico clínico, exame físico e o exame neurológico realizados previamente. A solicitação de hemograma, de coleta e análise do LCR e de exames de

---

<sup>6</sup> SCHATZBERG, S. J. **An update on granulomatous meningoencephalomyelitis, necrotizing meningoencephalomyelitis and necrotizing leukoencephalitis.** *In: ACVIMFORUM*, 23., 1 a 4 June 2005, Baltimore. p. 351-353, 2005.

imagem são importantes para presumir o diagnóstico de doenças inflamatórias do SNC (TIPOLD, 1995),

### 3.3.2.1 Hemograma

A MEN pode não gerar respostas inflamatórias sistêmica e, por isso, no hemograma de animais com suspeitas dessa doença geralmente não há alterações (ZAPIEN *et al.*, 2018).

### 3.3.2.2 Análise do LCR

A análise do LCR inclui avaliação citológica, contagem diferencial de células e medição total de proteínas (TALARICO; SCHATZBERG, 2010). É considerada uma das melhores ferramentas para o diagnóstico de doenças neurológicas e através desse método torna-se possível a observação de alterações em medula espinhal, raízes nervosas, cérebro e tronco cerebral. Deve ser indicada para pacientes com alteração do nível de consciência, convulsões, hipertermia, dentre outras alterações que podem estar relacionadas a neuropatias. A coleta do LCR deve ser realizada na cisterna magna, entre a protuberância occipital externa e as asas do atlas, ou no espaço sub-aracnóide da região lombar, entre as vértebras lombares L4-L5 ou L5-L6 (LUCAS; GODOY; SACCO, 2008). Este exame não fornece resultados específicos, pois existem outros processos patológicos que podem evidenciar contagens anormais de células no LCR, como acidentes vasculares, traumatismos e neoplasias (BAILEY; HIGGINS, 1986<sup>7</sup> *apud* ZAPIEN *et al.*, 2018).

Em um estudo realizado por Zapien *et al.* (2018), a análise do LCR de cães da raça *pug*, indicou considerável concentração de proteínas, além da predominância de linfócitos, histiócitos e células plasmáticas. Segundo Talarico e Schatzberg (2010), a pleocitose (aumento da concentração de células) é frequentemente observada nos casos de meningoencefalites idiopáticas, a citologia raramente permite diferenciar esses distúrbios entre si, ou entre os distúrbios infecciosos e neoplásicos. O grau de pleocitose presente no LCR não prognostica o tempo de sobrevivência e, em alguns casos de meningoencefalite

---

<sup>7</sup> BAILEY, C. S.; HIGGINS, R. J. Characteristics of cisternal cerebrospinal fluid associated with primary brain tumors in the dog: a retrospective study. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v. 188, n. 4, p. 414-417, Feb. 1986.

idiopática, a contagem pode ser enganosamente normal (DE LAHUNTA; GLASS, 2009<sup>8</sup> *apud* TALARICO; SCHATZBERG, 2010). A proteína total elevada também é comumente observada no LCR de cães com meningoencefalite idiopática (MUÑANA; LUTTGEN, 1998<sup>9</sup> *apud* TALARICO; SCHATZBERG, 2010).

Outra consideração importante para o entendimento da patogênese da MEN é a detecção, através da técnica de imunofluorescência indireta, de auto-anticorpos anti-astrócitos no LCR de *pugs* com suspeita de MEN (USHIDA *et al.*, 2016; SHIBUYA *et al.*, 2007). Este dado é de elevada relevância para estimular posteriores pesquisas em cães de outras raças comumente afetadas pela MEN, fundamentando a possibilidade desta doença ser imunomediada.

### 3.3.2.3 Ressonância magnética

A RM é o exame de imagem padrão-ouro para o diagnóstico das meningoencefalites caninas. É útil para diferenciar as meningoencefalites idiopáticas, pois a topografia das lesões observadas é frequentemente associada a cada subtipo de meningoencefalite (TALARICO; SCHATZBERG, 2010). Nesta técnica, átomos (especialmente átomos de hidrogênio que compõem moléculas de água) emitem sinais de radiofrequência quando colocados em um campo magnético, permitindo assim a distinção entre diferentes tecidos baseando-se no teor de água (MACHADO, 2014). Quando há disponibilidade da realização de um exame de RM, este geralmente é feito anteriormente à coleta de LCR e, na ausência da observação de aumento da pressão intracraniana, a coleta do LCR passa a ser então indicada. Havendo sinais de aumento da pressão intracraniana, é contraindicado a realização da punção para a coleta de LCR (LAMB *et al.*, 2005).

Na RM de pacientes com MEN são frequentemente observadas lesões prosencefálicas assimétricas, multifocais ou difusas, afetando a substância branca e cinzenta (VON PRAUN *et al.*, 2006; FLEGEL *et al.*, 2008). De acordo Young *et al.* (2009), nenhum estudo demonstrou haver relação entre a gravidade da lesão observada e a determinação de um prognóstico. É importante considerar que, em aproximadamente 25% dos casos em que o LCR apresenta características de inflamação, as imagens da RM podem apresentar-se sem

---

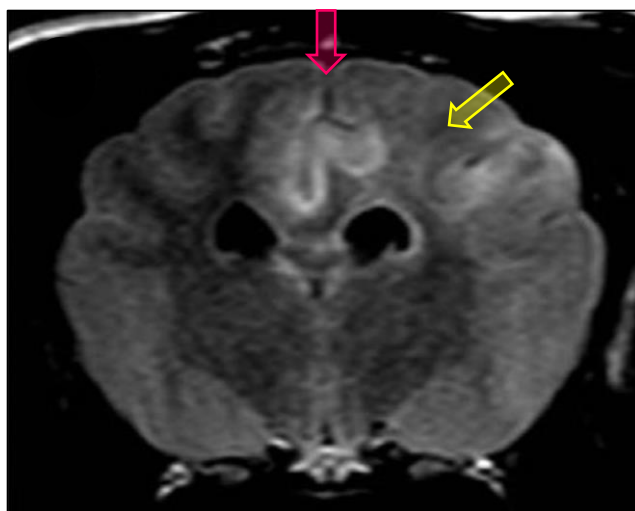
<sup>8</sup> DE LAHUNTA, A.; GLASS, E. **Veterinary neuroanatomy and clinical neurology**. 3. ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2009.

<sup>9</sup> MUÑANA, K. R.; LUTTGEN, P. J. Prognostic factors for dogs with granulomatous meningoencephalomyelitis: 42 cases (1982-1996). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, New York, v. 212, n. 12, p. 1902-1906, June 1998.

alterações significativas, portanto, um exame de imagem dentro dos padrões de normalidade não exclui a possibilidade da existência de doença inflamatória do SNC (LAMB *et al.*, 2005).

Pesquisas recentes em medicina humana vêm apresentando novas técnicas de RM que possibilitam a visualização de etapas do processo inflamatório do SNC, por meio da marcação de células utilizando contraste (STOLL; BENDSZUZ, 2010; INTURI *et al.*, 2015). Essa técnica é útil como uma alternativa à biópsia cerebral, visto que a última é considerada uma técnica invasiva (FLEGEL, 2017). Atualmente a RM, por apresentar melhor resolução, está gradativamente substituindo a TC. Além da distinção da substância branca e cinzenta, a RM também possibilita a observação de pequenos núcleos (núcleo rubro, por exemplo) de substância cinzenta, grupos de neurônios ectópicos (fora da sua localização anatômica normal) que são associados a epilepsia, detalhamento de vasos sanguíneos e fluxo do LCR (MACHADO, 2014). Imagens de ressonância magnética de cães diagnosticados com MEN podem ser observadas nas figuras 3 e 4.

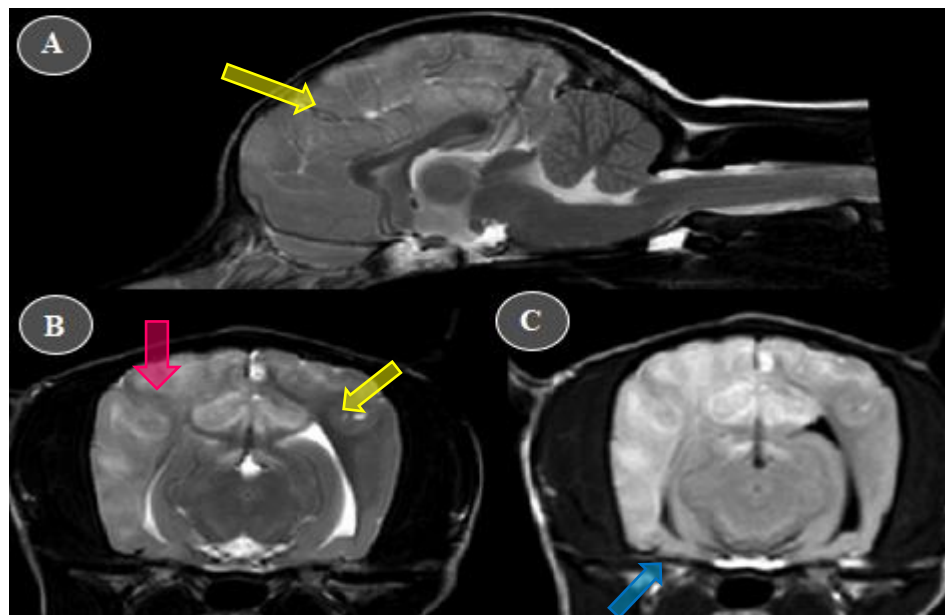
Figura 3 – Imagem de ressonância magnética do encéfalo, em corte transversal, de um cão *pug* (macho, três anos) com MEN



Hiperintensidade predominante à esquerda no prosencéfalo, perda completa da distinção das substâncias cinzenta e branca cortical (seta amarela), deslocamento da linha média para o lado direito devido a expansão do prosencéfalo (seta rosa).

Fonte: Adaptado de Flegel (2017, p. 4).

Figura 4 – Imagem de ressonância magnética, em corte sagital (A) e transversal ao nível intertalâmico (B e C), de um cão *maltês* (fêmea, dois anos) com MEN



Hiperintensidade difusa no prosencéfalo afetando a substância branca e cinzenta, envolvendo lobos frontal, temporal e parietal (setas amarelas das figuras A e B). Perda de sulcos cerebrais (seta rosa da figura B) e oclusão do ventrículo lateral direito (seta azul da figura C).

Fonte: Cornelis *et al.* (2019, p. 39).

#### 3.3.2.4 Tomografia computadorizada

É um dos exames de imagem mais utilizado atualmente, permitindo visualizar o sangue, LCR e tecido nervoso (substância branca e cinzenta). Nesta técnica, múltiplas fontes de raio X formam feixes estreitos e paralelos que atravessam de ponto a ponto a região que se deseja visualizar. Cada ponto terá uma medida de radiodensidade e, através da junção dessas medidas, uma imagem é construída e projetada em um computador. Conjuntamente, como vantagem da sua utilização, demonstra estruturas do encéfalo de forma não invasiva (MACHADO, 2014).

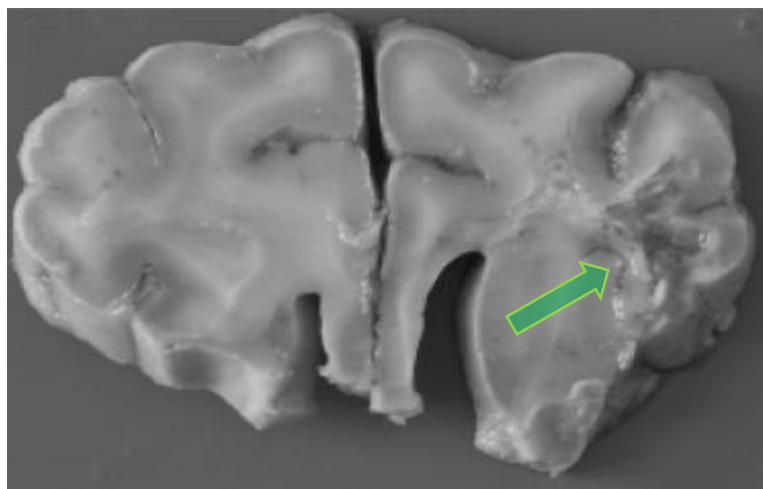
A TC pode auxiliar no diagnóstico presuntivo da MEN, principalmente em estágios iniciais da doença. Entretanto, em estágio agudo, pode ser observada a presença de lesões hipodensas no prosencéfalo, enquanto em estágio crônico as lesões comumente observadas são de necrose e alterações císticas (THOMAS, 1998). A dilatação ventricular é frequentemente observada no exame de TC (SUZUKI *et al.*, 2003), bem como áreas irregulares compatíveis com necrose dos hemisférios cerebrais, lesões de aspecto cavitário e

edematosas no parênquima cerebral bilateralmente e perda da delimitação entre substância branca e cinzenta (ZAPIEN, 2018).

### 3.3.3 Diagnóstico definitivo

O diagnóstico definitivo da MEN só pode ser obtido através do exame histopatológico (UCHIDA *et al.*, 2016). As alterações observadas são: necrose do parênquima, infiltração severa de células mononucleares e satelitose glial do cérebro, especialmente na área subleptomeningeal (MATSUKI *et al.*, 2004). Em um estudo realizado por Viollin *et al.* (2008), no exame necroscópico foi observado: espessamento da dura-máter, assimetria dos hemisférios cerebrais, dilatação ventricular, achatamento cortical, malácia com perda de distinção entre a substância cinzenta e a substância branca. Já na microscopia, as lesões encontradas foram áreas de necrose, cavitações repletas de líquido, manguitos perivasculares, espessamento das leptomeninges do encéfalo e presença de infiltrado mononuclear inflamatório no espaço leptomeningeal, além de gliose, satelitose, neuronofagia e neurônios fantasmas. As alterações observadas no estudo de Viollin *et al.* (2008), também foram igualmente relatadas em outros casos de cães com MEN, como descrito por Cordy e Holliday (1989) e Kobayashi *et al.* (1994). As alterações observadas no exame necroscópico e histopatológico podem ser observadas nas figuras 5 e 6.

Figura 5 – Imagem do cérebro, em corte transversal, de um cão *yorkshire* com MEN (fêmea, cinco anos)

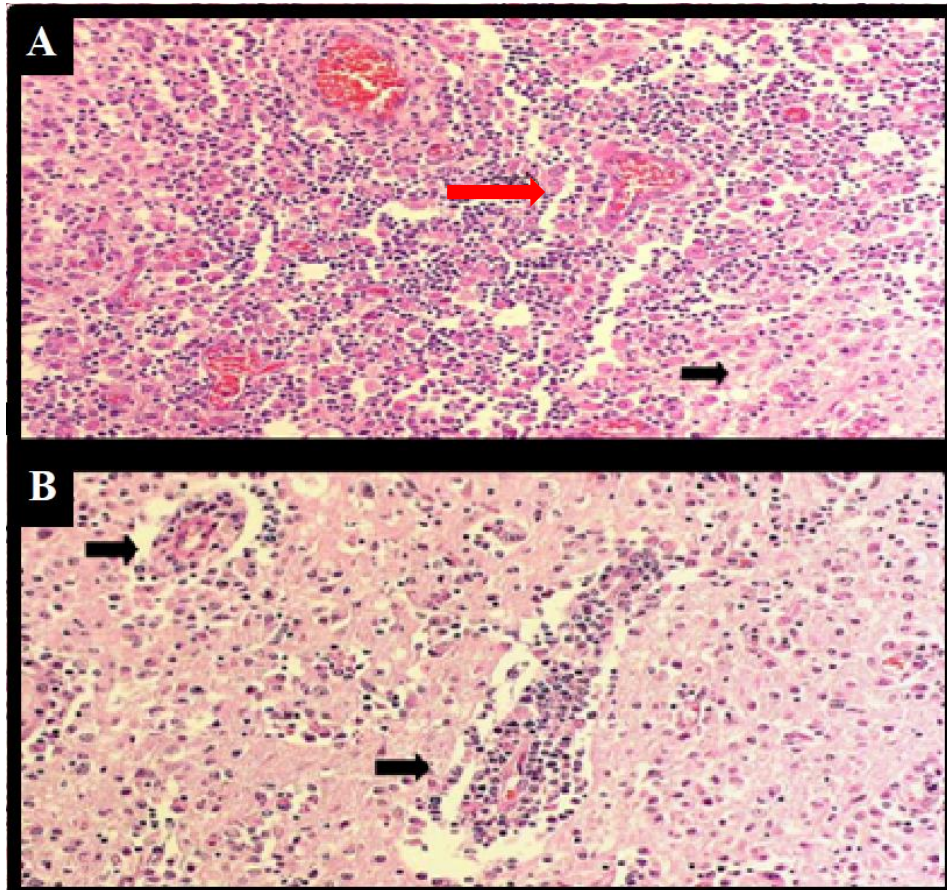


Observa-se cavitações císticas na substância branca subcortical (seta verde).

Fonte: Von Praun *et al.* (2006, p. 262).



Figura 6 – Imagem do exame microscópico histopatológico (coloração hematoxilina-eosina) do cérebro, região cortical do lobo parietal, de um cão *pug* com MEN (fêmea, um ano)



(A) Área de necrose (seta preta) com infiltrado de células mononucleares e macrófagos espumosos (seta vermelha). (B) Gliose difusa e manguito perivascular mononuclear (setas pretas).

Fonte: Adaptado de Romão *et al.* (2010, p. 40).

### 3.3.4 Diagnóstico diferencial

Os diagnósticos diferenciais para MEN incluem doenças infecciosas, outras meningoencefalites de causa desconhecida (GME NLE) e neoplasia (ESTEY; SCOTT; CERDA-GONZALEZ, 2014). Em cães que apresentam sinais clínicos multifocais de início agudo, deve-se incluir como diagnóstico diferencial anormalidades genéticas, alterações metabólicas e exposição a toxinas (TALARICO; SCHATZBERG, 2010).

## 3.4 Tratamento

Segundo Cornelis *et al.* (2019) o tratamento de eleição para as meningoencefalites de origem desconhecida é realizado com corticosteroides como, por exemplo, a prednisolona, sendo frequentemente combinado com outros medicamentos imunossupressores, como a citosina arabinosídeo ou a ciclosporina. Outros fármacos como a procarbazina, a azatioprina, a lomustina, a leflunomida e o micofenolato mofetil também são relatados como alternativas de tratamento, entretanto são necessários mais estudos que comprovem a eficiência dessas terapias (SCHATZBERG, 2010). A associação de medicações antiepilépticas também pode ser indicada para pacientes com MEN, pois a maioria apresenta crises epilépticas (ZAPIEN *et al.*, 2018).

É recomendada a administração de prednisolona por via oral, na dose inicial de 1 mg/kg, duas vezes ao dia, durante quatro semanas, em seguida deve ser realizada a redução gradual da dose, objetivando alcançar uma dosagem mínima que ainda assim obtenha controle adequado dos sinais clínicos (LOWRIE *et al.*, 2016; HELLER, 2017). O protocolo sugerido por Lowrie (2016) é de 1 mg/kg, duas vezes ao dia, durante quatro semanas. Após a dose é reduzida para 0,5 mg/kg, duas vezes ao dia, durante seis semanas; 0,25 mg/kg, duas vezes ao dia, durante seis semanas; 0,25 mg/kg, uma vez ao dia, durante seis semanas; 0,25 mg/kg, a cada dois dias, durante seis semanas; e, por fim, 0,25 mg/kg, a cada três dias, durante seis semanas. A administração prolongada de corticosteroides em doses altas pode ocasionar efeitos adversos, como ganho de peso, poliúria, polidipsia, polifagia, hepatotoxicidade, ulceração gastrointestinal, pancreatite e hiperadrenocorticismos iatrogênicos (SCHATZBERG, 2010).

Em combinação com a prednisolona a citosina arabinosídeo apresenta bons resultados e o protocolo recomendado por Lowrie *et al.* (2016) é de 50 mg/m<sup>2</sup> inicialmente, administrados por via subcutânea, duas vezes ao dia, durante dois dias, repetindo a cada três semanas. Também pode ser administrada, inicialmente, por via endovenosa, em taxa de infusão contínua, na dose de 100 mg/m<sup>2</sup> durante vinte e quatro horas. Após o início do tratamento as doses seguintes devem ser administradas em intervalos de três, quatro, cinco e seis semanas, por via subcutânea, respeitando a dose de 50 mg/m<sup>2</sup> e o número de aplicações necessárias recomendadas.

Para alguns pacientes, devido à complexidade e a gravidade do quadro clínico apresentado, também é necessário realizar uma estabilização inicial com suplementação de oxigênio, fluidoterapia, controle da hipotensão e uso de terapia osmótica (solução salina hipertônica ou manitol) para reduzir a pressão intracraniana (COATES; JEFFERY, 2014). A eficiência do tratamento vai depender do protocolo terapêutico utilizado e do monitoramento

do estado clínico do paciente, observando se há respostas positivas com resolução dos sinais neurológicos (VITALE; FOSS, 2019).

### 3.5 Prognóstico

As meningoccefalites de origem desconhecida são consideradas doenças fatais (MUÑANA; LUTTGEN, 1988<sup>10</sup> *apud* VITALE; FOSS, 2019). O tempo de sobrevivência médio para cães acometidos varia entre 26 a 1800 dias (HELLER, 2017). Os cães com MEN geralmente apresentam sinais clínicos que progridem rapidamente, levando-os a óbito entre um e seis meses após o início do aparecimento dos sinais (LEVINE *et al.*, 2008). De acordo com Zapien *et al.* (2018), aproximadamente 1,2% dos cães *pug* morrem em decorrência da MEN, sendo as fêmeas jovens (até sete anos) de cor acastanhada mais propensas ao desenvolvimento dessa doença (LEVINE *et al.*, 2008).

Alguns estudos relacionam os sinais clínicos comumente observados com o tempo de sobrevivência dos animais. Em pacientes que apresentam sinais focais de prosencéfalo a sobrevivência é maior do que quando há sinais multifocais e focais do tronco encefálico (MUÑANA; LUTTGEN, 1998<sup>11</sup> *apud* GRANGER; SMITH; JEFFERY, 2010). Coates *et al.* (2007), também sugeriram que as convulsões estão associadas a um tempo de sobrevivência reduzido.

O prognóstico apresenta melhoras com a utilização de terapias imunomoduladoras (TALARICO; SCHATZBERG, 2010) e, segundo Adamo; Rylander; Adams (2007), os pacientes com meningoencefalite de origem desconhecida tratados com corticosteroides em combinação com imunossupressores apresentam uma sobrevivência maior do que os animais tratados apenas com corticosteroides. No entanto, a comparação entre os estudos realizados é difícil, pois, além dos protocolos terapêuticos e critérios de avaliação utilizados diferirem, o pequeno número de animais utilizados nas pesquisas também impossibilita maiores compreensões sobre fatores prognósticos (HELLER, 2017).

---

<sup>10</sup> MUÑANA, K. R.; LUTTGEN, P. J. Prognostic factors for dogs with granulomatous meningoencephalomyelitis: 42 cases (1982-1996). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, New York, v. 212, n. 12, p. 1902-1906, June 1998.

<sup>11</sup> MUÑANA, K. R.; LUTTGEN, P. J. Prognostic factors for dogs with granulomatous meningoencephalomyelitis: 42 cases (1982-1996). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, New York, v. 212, n. 12, p. 1902-1906, June 1998.

#### 4 CONCLUSÃO

Por fim, pode-se concluir que a MEN em cães tem grande impacto na clínica médica de pequenos animais, assim como os outros tipos de meningoencefalites idiopáticas, necessitando de diagnóstico diferencial para doenças infecciosas. Por ser uma doença inflamatória sem etiopatogenia definida, tendo alta prevalência em algumas raças de cães de pequeno porte e a possibilidade de ser uma doença genética autoimune, estabelece muitos desafios para chegar a um diagnóstico *in vivo* e à escolha do tratamento de eleição efetivo. A predisposição genética em cães da raça *pug*, assim como em outras raças acometidas pela MEN que vêm sendo estudadas, indica a necessidade de evitar o cruzamento de cães com histórico familiar de ocorrência desta doença e, conseqüentemente diminuir a ocorrência da mesma.

## REFERÊNCIAS

- ADAMO, P. F.; RYLANDER, H.; ADAMS, W. M. Ciclosporin use in multi-drug therapy for meningoencephalomyelitis of unknown aetiology in dogs. **Journal of Small Animal Practice**, Oxford, v. 48, n. 9, p. 486-496, Sept. 2007.
- BARBER, R. M. *et al.* Identification of risk loci for necrotizing meningoencephalitis in pug dogs. **Journal of Heredity**, Oxford, v. 102, n. 1, p. S40-S46, Sept./Oct. 2011.
- CANTILE, C. *et al.* Necrotizing meningoencephalitis associated with cortical hippocampal hamartia in a Pekingese dog. **Veterinary Pathology**, Nova York, v. 38, n. 1, p. 119-122, jan. 2001.
- CHAVES, R. O. *et al.* Doenças neurológicas em cães atendidos no Hospital Veterinário da Universidade Federal de Santa Maria, RS: 1.184 casos (2006-2013). **Pesquisa Vetereinária Brasileira**, Rio de Janeiro, v. 34, n. 10, p. 996-1001, out. 2014.
- CHRISMAN, C. *et al.* Introdução. In: CHRISMAN, C. *et al.* **Neurologia para o clínico de pequenos animais**. São Paulo: Rocca, 2005. cap. 1, p. 1-36.
- COATES, J. R. *et al.* Procarbazine as adjunctive therapy for treatment of dogs with presumptive antemortem diagnosis of granulomatous meningoencephalomyelitis: 21 cases (1998–2004). **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Philadelphia, v. 21, n. 1, p. 100-106, Jan./Feb. 2007.
- COATES, J. R.; JEFFERY, N. D. Perspectives on meningoencephalomyelitis of unknown origin. **Veterinary Clinics: Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 44, n. 6, p. 1157-1185, Nov. 2014.
- COOPER, J. J. *et al.* Necrotizing meningoencephalitis in atypical dog breeds: a case series and literature review. **Journal of Veterinary Internal Medicine.**, Philadelphia, v. 28, n. 1, p. 198-203, Jan./Feb. 2014.
- CORDY, D. R.; HOLLIDAY, T. A. A necrotizing meningoencephalitis of Pug dogs. **Veterinary Pathology**, Nova York, v. 26, n. 3, p. 191-194, May. 1989.
- 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**, London, v. 244, p. 37- 44, Feb. 2019.
- DELUCCHI, L. *et al.* Meningoencefalitis Necrotizante del perro Pug: primera comunicación em Uruguay. **Veterinaria Montevideo SMVU**, Montevidéo, v. 51, n. 200, p. 4-13, mar. 2015.
- DEWEY, C. W. Encefalopatias: distúrbios do encéfalo. In: DEWEY, C. W.; COSTA, R. C. **Neurologia Canina e Felina** - guia prático, São Paulo: Guará, 2017. cap. 7, p. 168-273.

DINIZ, S. de A. *et al.* Encefalite do cão pug: primeiro diagnóstico no Brasil. **Clínica Veterinária**, São Paulo, v. 11, n. 64, p. 76-78, set./nov. 2006.

ESTEY, C. M.; SCOTT, S. J.; CERDA-GONZALEZ, S. Necrotizing meningoencephalitis in a large mixed-breed dog. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Itchaca, v. 245, n. 11, p. 1274-1278, Dec. 2014.

FLEGEL, T. *et al.* Magnetic resonance imaging findings in histologically Confirmed pug dog encephalitis. **Veterinary Radiology & Ultrasound**, Northampton, v. 49, n. 5, p. 419-424, Sep./Oct. 2008.

FLEGEL, T. *et al.* Diagnostic yield and adverse effects of MRI-guided free-hand brain biopsies through a mini-burr hole in dogs with encephalitis. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Philadelphia, v. 26, n. 4, p. 969-976, Jul./Aug. 2012.

FLEGEL, T. Breed-specific magnetic resonance imaging characteristics of necrotizing encephalitis in dogs. **Frontiers in Veterinary Science**, Lausanne, v. 4, p. 203, Dec. 2017.

GETTY, R. **Anatomia dos animais domésticos**. 5. ed. Rio de Janeiro: Interamericana, 1981. v. 1.

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**, London, v. 184, n. 3, p. 290-297, June 2010.

GREER, K. A. *et al.* Heritability and transmission analysis of meningoencephalitis in Pug. **Research in Veterinary Science**, London, v. 86, n. 3, p. 438-442, June 2009.

HIGGINS, R. J. *et al.* Necrotizing meningoencephalitis in five Chihuahua dogs. **Veterinary Pathology**. Nova York, v. 45, n. 3, p. 336-346, May 2008.

HELLER, H. L. B. Canine inflammatory brain disease: the past, present, and future. **Advances in Small Animal Medicine and Surgery**, [s.i.], v. 30, n. 9, p. 1-2, 2017.

INTURI, S. *et al.* Modulatory role of surface coating of superparamagnetic iron oxide nanoworms in complement opsonization and leukocyte uptake. **American Chemical Society**, Washington, v. 9, n. 11, p. 10758-10768, Nov. 2015.

KITAGAWA, M. *et al.* A canine of necrotizing Meningoencephalitis for long-term observation: clinical and MRI findings. **Journal of Veterinary Medical Science**, Tokyo, v. 69, n. 11, p. 1195-1198, Nov. 2007.

KOBAYASHI, Y. *et al.* Necrotizing Meningoencephalitis in Pug dogs in Japan. **Journal of Comparative Pathology**, London, v. 110, n. 2, p. 129-136, Feb. 1994.

KÖNIG, H. E.; LIEBICH, H-G; CERVENY, C. Sistema nervoso. *In*: KÖNIG, H. E.; LIEBICH, H-G; CERVENY, C. **Anatomia dos animais domésticos** – texto e atlas colorido. Porto Alegre: Artmed, 2004. v. 2, cap. 14, p. 203-275.

KÖNIG, H. E.; LIEBICH, H-G; CERVENY, C. Sistema nervoso. *In*: KÖNIG, H. E.; LIEBICH, H-G; CERVENY, C. **Anatomia dos animais domésticos** – texto e atlas colorido. 4. ed. Porto Alegre: Artmed, 2011. cap. 14, p. 514.

LAMB, C.R. *et al.* Magnetic resonance imaging findings in 25 dogs with inflammatory cerebrospinal fluid. **Veterinary Radiology & Ultrasound**, Oxford, v. 46, n. 1, p. 17-22, Jan./Feb. 2005.

LEVINE, J. M. *et al.* Epidemiology of necrotizing Meningoencephalitis in Pug dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Philadelphia, v. 22, n. 4, p. 961-968, July/Aug. 2008.

LORENZ, M. D.; KORNEGAY, J. N. **Neurologia veterinária**. 4. ed. São Paulo: Manole, 2006. cap. 2, p. 45-74.

LOTTI, D. *et al.* Necrotizing encephalitis in a Yorkshire Terrier: clinical, imaging, and pathologic findings. **Veterinary Radiology & Ultrasound**, Oxford, v. 40, n. 6, p. 622-626, Nov./Dec. 1999.

LOWRIE, M. *et al.* Effect of a constant rate infusion of cytosine arabinoside on mortality in dogs with meningoencephalitis of unknown origin. **The Veterinary Journal**, London, v. 213, p. 1-5, July 2016.

LUCAS, R. A. P.; GODOY, R. C.; SACCO, S. R. Análise do líquido cefalorraquidiano em pequenos animais. **Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária**, Garça, ano 4, n. 11, jul. 2008.

MACHADO, A. B. M. Meninges-líquor. *In*: MACHADO, A. B. M. **Neuroanatomia funcional**. 3. ed. São Paulo: Atheneu, 2014. cap.8, p. 71-82.

MARCONDES, M.; BORGES, A. S. Sistema nervoso. *In*: FEITOSA, F. L. F. **Semiologia veterinária** – A Arte do Diagnóstico. 3. ed. São Paulo: Roca, 2017. cap. 11, p. 367-421.

MATSUKI, N. *et al.* Prevalence of autoantibody in cerebrospinal fluids from dog with various CNS diseases. **Journal of Veterinary Medical Science**, Tokyo, v. 66, n. 3, p. 295-297, Mar. 2004.

REECE, W. O. Sistema nervoso. *In*: REECE, W. O. **Anatomia funcional e fisiologia dos animais domésticos**. 3. ed. São Paulo, 2014. cap. 4, p. 73-108.

ROMÃO, F. G., *et al.* Encefalite do cão pug: relato de caso. **Veterinária e Zootecnia**, Botucatu, v. 17, n. 1, p. 37-42, mar. 2010.

SÁNCHEZ, D. N. R.; AMORIM, R. M. Líquido cefalorraquidiano: função, análise e alterações em doenças neurológicas em cães. **Journal of Agriculture and Animal Sciences**, Antioquia, v. 4, n. 2, jul./dez. 2015.

SHIBUYA, M. *et al.* Autoantibodies against glial fibrillary acidic protein (GFAP) in cerebrospinal fluids from Pug dogs with necrotizing meningoencephalitis. **Journal of Veterinary Medical Science**, Tokyo, v. 69, n. 3, p. 241-245, Mar. 2007.

SCHRAUWEN, I. *et al.* Identification of novel genetic risk loci in Maltese dogs with necrotizing meningoencephalitis and evidence of a shared genetic risk across toy dog breeds. **PLoS One**, San Francisco, v. 9, n. 11, p. 112755, Nov. 2014.

SCHATZBERG, S. J. Idiopathic granulomatous and necrotizing inflammatory disorders of the canine central nervous system. **Veterinary Clinics: Small Animal Practice**, Oxford, v. 40, n. 3, p. 101-120, Jan. 2010.

SPITZBARTH, I. *et al.* Immunohistochemical characterization of inflammatory and glial responses in a case of necrotizing leucoencephalitis in a French bulldog. **Journal of Comparative Pathology**, Liverpool, v. 142, n. 2-3, p. 235-241, 2010., v. 142, n. 2-3, p. 235-241, Feb./Apr. 2010.

STOLL, G.; BENDSZUS, M. New approaches to neuroimaging of central nervous system inflammation. **Current Opinion in Neurology**, Philadelphia, v. 23, n. 3, p. 282-286, June 2010.

SUZUKI, M. *et al.* A comparative pathological study on canine necrotizing meningoencephalitis and granulomatous meningoencephalomyelitis. **Journal of Veterinary Medical Science**, Tokyo, v. 65, n. 11, p. 1233-1239, Nov. 2003.

TALARICO, L. R.; SCHATZBERG, S. J. Idiopathic granulomatous and necrotising inflammatory disorders of the canine central nervous system: a review and future perspectives. **Journal of Small Animal Practice**, Oxford. v. 51, n. 3, p. 138-149, Mar. 2010.

TAYLOR, S. M.; Encefalite, mielite e meningite. *In*: NELSON, R. W.; COUTO, C. G. (ed.). **Medicina Interna de Pequenos Animais**, 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015. cap. 66, p. 2988-3025.

THOMAS, W. B. Inflammatory diseases of the central nervous system in dogs. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, Amsterdam, v. 13, n. 3, p. 167-178, Aug. 1998.

TIMMANN, D. *et al.* Necrotizing encephalitis in a French bulldog. **Journal of Small Animal Practice**, Oxford, v. 48, n. 6, p. 339-342, June. 2007.

TIPOLD, A. Diagnosis of inflammatory and infectious diseases of the central nervous system in dogs: a retrospective study. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Philadelphia, v. 9, n. 5, p. 304-314, Sept./Oct. 1995.

TRENTIN, T. C. *et al.* Doenças auto-imunes em cães. **Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária**, Garça, v. 6, n. 10, jul. 2008.

UCHIDA, Kazuyuki *et al.* Pathological and immunological features of canine necrotising meningoencephalitis and granulomatous meningoencephalitis. **The Veterinary Journal**, London, v. 213, n. 1, p. 72-77, July. 2016.

VIOLIN, K. B. *et al.* Meningoencefalite necrotizante do cão Maltês. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 38, n. 3, p. 836-838, maio/jun. 2008.



VITALE, S.; FOSS, K. Immune-mediated central nervous system disease-current knowledge and recommendations. **Topics In Companion Animal Medicine**. Nova York, v. 34, p. 22-29, Mar. 2019.

VON PRAUN, F. *et al.* Magnetic resonance imaging and pathologic findings associated with necrotizing encephalitis in two Yorkshire terriers. **Veterinary Radiology & Ultrasound**, Oxford, v. 47, n. 3, p. 260-264, May/June 2006.

YOUNG, B. D. *et al.* Magnetic resonance imaging characteristics of necrotizing Meningoencephalitis in pug dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Philadelphia, v. 23, n. 3, p. 527-535, May/June 2009.

ZAMBONI, R. *et al.* Encefalite do cão pug no sul do Brasil. **Science and Animal Health**, Pelotas, v. 6, n. 3, p. 256-265, set./dez. 2018.

ZAPIEN, J. A. T. *et al.* Necrotizing meningoencephalitis (MEN) or pug encephalitis report of a case. **Open Access Journal of Science**, Edmond, v. 2, n. 4, p. 282-285, Aug. 2018.  
Disponível em: <http://medcraveonline.com/OAJS/OAJS-02-00087.pdf>. Acesso em: 12 set. 2019.