

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

MENINGOENCEFALITES INFECCIOSAS EM CÃES

Daniela Machado Schuster

PORTO ALEGRE

2020/2

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

MENINGOENCEFALITES INFECCIOSAS EM CÃES

Autor: Daniela Machado Schuster

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

Orientador: Prof. Alan Gomes Pöppel

PORTO ALEGRE

2020/2

Daniela Machado Schuster

MENINGOENCEFALITES INFECCIOSAS EM CÃES

Aprovado em 19 MAI 2021

APROVADO POR:

Prof. Dr. Álan Gomes Pöpl
Orientador e Presidente da Comissão

Profa. Dra. Ana Cristina Pacheco de Araújo
Membro da Comissão

MV Felipe Auatt Batista de Sousa
Membro da Comissão

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha mãe, que sempre me apoiou, me incentivando e dizendo que tudo daria certo. Por sempre me ligar perguntando se estou comendo direito e por chegar na minha casa e abrir a geladeira e os armários para conferir se estou falando a verdade. Por sempre me defender quando tive problemas na escola, pelos almoços que fazia para mim quando trabalhava e estudava, por sempre me ajudar em tudo que estivesse ao teu alcance. Ao meu pai, que apostou e acreditou em mim, sempre me incentivou a estudar e me apoiou durante toda minha graduação. Pela educação quase militar que me deu, responsável pela pessoa que sou hoje. Tenho muita sorte em ter vocês na minha vida. Agradeço ao meu irmão, por ser um exemplo de dedicação aos estudos e à profissão. Família, amo vocês.

Agradeço ao meu namorado, Marcelo Diaz, pela paciência, por escutar todas minhas reclamações, por cuidar tão bem de mim e dos meus animais e por estar sempre comigo me dando apoio. Obrigada por tudo amor.

Às minhas filhas de quatro patas, Katy e Helga, que estão sempre me fazendo companhia (mesmo que seja mordendo meu pé) e alegrando minha vida.

Agradeço ao meu orientador, prof. Alan Pöpl, pela paciência, por todos os ensinamentos ao longo da graduação e por ser um ótimo professor.

Agradeço ao Felipe Auatt por toda ajuda e dicas, demonstrando ter um imenso conhecimento profissional. Com certeza você se tornará um grande professor.

Agradeço às minhas colegas Karem Brondani, Giovana Brancher e Alanna Stolf, pela amizade e por tornarem essa jornada menos cansativa.

Agradeço a todos que de alguma forma colaboraram para minha vida acadêmica.

RESUMO

Meningoencefalites são caracterizadas pela inflamação das meninges e encéfalo, podendo apresentar etiologia infecciosa ou não-infecciosa. Em cães, os agentes infecciosos podem ser vírus (cinomose, raiva, adenovirose e herpes vírus canino tipo I), bactérias, fungos, protozoários (toxoplasmose e neosporose) ou riquetsias. Associações entre mais de um agente etiológico também é possível. As lesões no sistema nervoso central costumam ser multifocais ou difusas, ocasionando diversos sinais neurológicos agudos e progressivos, incluindo convulsão, ataxia, paresia, depressão e alterações comportamentais. As manifestações clínicas normalmente são neurais e sistêmicas relacionadas ao agente etiológico. O diagnóstico depende da combinação de exame neurológico, análise do líquido cefalorraquidiano, exames sorológicos, e da identificação do agente etiológico. O tratamento é feito com antimicrobiano específico para o patógeno identificado quando possível. As meningoencefalites de causas virais não possuem um tratamento específico, sendo realizado apenas tratamento sintomático e de suporte. O prognóstico costuma ser desfavorável e mesmo após a recuperação do paciente, sinais neurológicos podem persistir por longos períodos ou serem irreversíveis.

Palavras-chave: Meninge. Encéfalo. Meningite. Encefalite. Canino.

ABSTRACT

Meningoencephalitis is characterized by inflammation of the meninges and brain and may have an infectious or non-infectious etiology. In dogs, the infectious agents can be viruses (distemper, rabies, adenovirus, and herpes canine virus type I), bacteria, fungi, protozoa (toxoplasmosis and neosporosis) or rickettsiae. Associations between more than one etiologic agent are also possible. Lesions in the central nervous system are usually multifocal or diffuse, causing several acute and progressive neurological signs, including seizure, ataxia, paresis, depression, and behavioral changes. Clinical manifestations are usually neural and systemic related to the etiologic agent. The diagnosis depends on the combination of neurological examination, cerebrospinal fluid analysis, serological tests, and the identification of the etiologic agent. Treatment is done with specific antimicrobial for the identified pathogen when possible. As meningoencephalitis of viral causes do not have a specific treatment, only symptomatic and supportive treatment is performed. The prognosis is usually unfavorable and even after the patient has recovered, neurological signs may persist for prolonged periods or be irreversible.

Keywords: *Meninge. Brain. Meningitis. Encephalitis. Canine.*

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Ilustração da anatomia do encéfalo.....	11
Figura 2 – Patogenia do vírus da cinomose canina.....	18
Figura 3 - Inclusão viral em eritrócito.....	20
Figura 4 – Canino com “olho azul da hepatite”	24
Figura 5 – Edema na parede da vesícula biliar.....	25
Figura 6 – Hemorragia multifocal difusa.....	28
Figura 7 – Imagem de ressonância magnética de abscesso cerebral.....	36
Figura 8 - Cavidade nasal com rinite criptocócica granulomatosa.....	40
Figura 9 – Imagem de ressonância magnética de granuloma fúngico.....	41
Figura 10 - Extensão rígida dos membros pélvicos.....	46

LISTA DE ABREVIATURAS

ALT	Alanina aminotransferase
AST	Aspartato aminotransferase
BHE	Barreira hematoencefálica
CaHV-1	Herpes vírus canino tipo 1
CAV-1	Adenovírus canino tipo 1
CID	Coagulação intravascular disseminada
CK	Creatina quinase
FA	Fosfatase alcalina
FMMR	Febre maculosa das montanhas rochosas
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
LCR	Líquido cefalorraquidiano
NMI	Neurônio motor inferior
PAS	<i>Periodic acid schiff</i>
PCR	Reação em cadeia da polimerase
RM	Ressonância magnética
RT-PCR	Transcriptase reversa da reação em cadeia da polimerase
SNC	Sistema nervoso central
TC	Tomografia computadorizada
VCC	Vírus da cinomose canina

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	10
2	NEUROANATOMIA E PRINCÍPIOS DIAGNÓSTICOS	11
2.1	Análise do líquido cefalorraquidiano	13
2.2	Exames de imagem	14
3	MENINGOENCEFALITES VIRAIS	16
3.1	Cinomose	16
3.1.1	Etiologia e epidemiologia.....	16
3.1.2	Patogenia.....	17
3.1.3	Sinais clínicos.....	18
3.1.4	Diagnóstico.....	20
3.1.5	Tratamento.....	21
3.2	Adenovirose	22
3.2.1	Etiologia e epidemiologia.....	22
3.2.2	Patogenia.....	23
3.2.3	Sinais clínicos.....	24
3.2.4	Diagnóstico.....	25
3.2.5	Tratamento.....	25
3.3	Herpes vírus canino tipo I	26
3.3.1	Etiologia e epidemiologia.....	26
3.3.2	Patogenia.....	26
3.3.3	Sinais clínicos.....	27
3.3.4	Diagnóstico.....	27
3.3.5	Tratamento.....	28
3.4	Raiva	28
3.4.1	Etiologia e epidemiologia.....	29
3.4.2	Patogenia.....	29
3.4.3	Sinais clínicos.....	30
3.4.4	Diagnóstico.....	30

3.4.5	Tratamento.....	31
4	MENINGOENCEFALITES BACTERIANAS.....	33
4.1	Etiologia e epidemiologia.....	33
4.2	Patogenia.....	34
4.3	Sinais clínicos.....	35
4.4	Diagnóstico.....	35
4.5	Tratamento.....	36
5	MENINGOENCEFALITES FÚNGICAS.....	39
5.1	Etiologia e epidemiologia.....	39
5.2	Patogenia.....	39
5.3	Sinais clínicos.....	40
5.4	Diagnóstico.....	41
5.5	Tratamento.....	42
6	MENINGOENCEFALITES PROTOZOÓTICAS.....	44
6.1	Etiologia e epidemiologia.....	44
6.2	Patogenia.....	45
6.3	Sinais clínicos.....	45
6.3.1	Sinais clínicos da toxoplasmose.....	45
6.3.2	Sinais clínicos da neosporose.....	46
6.4	Diagnóstico.....	47
6.4.1	Diagnóstico da toxoplasmose.....	47
6.4.2	Diagnóstico da neosporose.....	48
6.5	Tratamento.....	48
7	MENINGOENCEFALITES POR RIQUÉTSIAS.....	50
7.1	Etiologia e epidemiologia.....	50
7.2	Patogenia.....	50
7.3	Sinais clínicos.....	50
7.4	Diagnóstico.....	50
7.5	Tratamento.....	51
8	CONCLUSÃO.....	52
	REFERÊNCIAS.....	53

1 INTRODUÇÃO

O sistema nervoso central é composto pelo encéfalo e medula espinhal e é envolvido por três membranas, as meninges pia-máter, aracnoide e dura-máter. Meningite e encefalite são inflamações nas meninges e no encéfalo, respectivamente, e de acordo com Bagley e Platt (2014), costumam estar associadas em cães, sendo assim denominadas meningoencefalites.

Inflamações no SNC podem ser um desafio para o médico veterinário clínico geral e conhecimentos básicos dos princípios do exame neurológico são necessários para a avaliação inicial do paciente com doença cerebral. O exame neurológico permite a localização da lesão, mas exames complementares são necessários para determinar a etiologia. Seu correto diagnóstico e a terapêutica adequada e precoce colaboram para se obter um bom prognóstico.

O início dos sintomas costuma ser agudo e progressivo. As lesões no SNC podem ser difusas, multifocais ou focais, e os sinais neurológicos refletem a localização da lesão. Lesões difusas tendem a manifestar sinais simétricos, enquanto sinais assimétricos são mais prováveis em lesões multifocais. Lesões focais, como abscessos e granulomas fúngicos, podem causar sinais assimétricos, entretanto devido a edema perilesional, obstrução da passagem do líquido cefalorraquidiano, lesão muito extensa ou localizada numa área que afeta outras regiões (por exemplo pedúnculo cerebelar caudal), os sinais clínicos demonstrados podem ser simétricos (DEWEY; ESTEY, 2017).

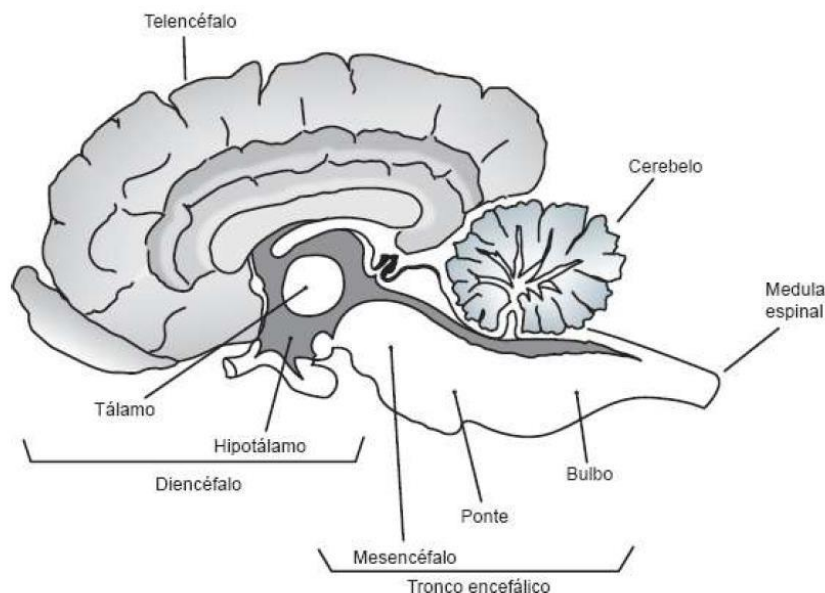
Diversos fatores (infecciosos e não infecciosos) podem ocasionar meningoencefalite em cães. O presente trabalho tem como objetivo revisar as principais causas infecciosas de meningoencefalites caninas, incluindo vírus, bactérias, protozoários, fungos e riquetsias, abordando suas etiologias, epidemiologias, patogenia, sinais clínicos, diagnóstico e tratamento.

2 NEUROANATOMIA E PRINCÍPIOS DIAGNÓSTICOS

O sistema nervoso central (SNC) é constituído pela medula espinhal e encéfalo, sendo este último subdividido em prosencéfalo, cerebelo e tronco encefálico (TAYLOR, 2015). O prosencéfalo, por sua vez, é constituído pelo diencéfalo e telencéfalo, enquanto o tronco encefálico é constituído pelo mesencéfalo, ponte e medula oblonga (PRADA, 2015). O SNC é envolvido por três membranas chamadas de meninges, a pia-máter (mais interna, justaposta à superfície encefálica), a aracnoide (membrana intermediária) e a dura-máter (aderida ao periósteo da cavidade craniana) (PRADA, 2015). O espaço subaracnoide se localiza entre as meninges pia-máter e aracnoide e é preenchido pelo líquido cefalorraquidiano (LCR), enquanto entre as meninges dura-máter e aracnoide se localiza o espaço subdural (HIGGINS; VANDEVELDE; OEVERMANN, 2012).

O telencéfalo é composto pelos hemisférios cerebrais e possui cinco lobos, que são: frontal, piriforme, parietal, temporal e occipital, enquanto o diencéfalo é constituído pelo tálamo, hipotálamo e epitálamo (PRADA, 2015).

Figura 1 – Ilustração da anatomia do encéfalo canino.



FONTE: PRADA, 2015

O sistema nervoso periférico é constituído por nervos (espinhais e cranianos), gânglios (sensitivos e viscerais) e terminações nervosas (sensitivas e motoras) (PRADA, 2015).

A avaliação do paciente neurológico começa com a avaliação da resenha e do histórico detalhado, seguido de exame físico geral, e do exame neurológico, permitindo criar uma suspeita clínica ou uma lista com possíveis diagnósticos diferenciais, direcionando o raciocínio clínico do veterinário, além de permitir estabelecer um prognóstico (THOMAS, 2010). No histórico do paciente com meningoencefalite, normalmente é relatado início súbito dos sintomas, com piora progressiva, entretanto alguns casos podem ser crônicos (COATES; KENT; LORENZ, 2011c). No exame neurológico, o objetivo é obter a localização anatômica, através da avaliação do estado mental, postura, marcha, avaliação dos nervos cranianos, reações posturais, reflexos espinhais, se há ou não dor á palpação espinhal e percepção da dor (RYLANDER, 2013a), entretanto a determinação da etiologia só é possível através de exames complementares (RYLANDER, 2013b).

Os sinais clínicos neurológicos demonstrados pelo paciente normalmente refletem a localização da lesão e não sua causa etiológica, e para determinar a localização, o veterinário deve levar em consideração os achados clínicos normais e anormais (THOMAS, 2010). As meningoencefalites costumam ter caráter difuso ou multifocal, entretanto lesões focais também podem ocorrer (COATES; KENT; LORENZ, 2011c).

Convulsões e alterações comportamentais são sugestivas de lesão prosencefálica e quando a lesão é unilateral, o lado contralateral do corpo apresenta discreta diminuição da percepção da dor (na pele e na face), cegueira nesse campo visual e alterações nas reações posturais nesses membros contralaterais, enquanto normalmente a marcha não é afetada. (THOMAS, 2010; TAYLOR, 2015).

Lesões discretas no tronco encefálico podem causar alterações ipsilaterais na marcha, enquanto lesões graves podem causar tetraplegia, rigidez descerebrada, coma e parada cardiorrespiratória (THOMAS, 2010; TAYLOR, 2015). A origem dos nervos cranianos (NC) se encontra no tronco encefálico (exceto os nervos I e II), e a avaliação da função dos NC ajudam a localizar a lesão (RYLANDER, 2013b), que normalmente é ipsilateral ao déficit (THOMAS, 2010).

Lesões no cerebelo causam tremor de intenção, perda de resposta à ameaça e ataxia cerebelar de acordo com a gravidade do quadro (RYLANDER, 2013b). Hipermetria de todos os membros pode ocorrer, porém sem fraqueza, e lesões graves no cerebelo podem resultar em rigidez descerebelada (THOMAS, 2010). O estado mental não sofre alterações em lesões isoladas no cerebelo (TAYLOR, 2015).

Por sua vez, inflamação nas meninges resulta em rigidez e dor cervical, entretanto lesões em massa no prosencéfalo também podem ocasionar esse sinal clínico (TAYLOR, 2015).

2.1 Análise do líquido cefalorraquidiano

A análise do LCR é indicada sempre que houver suspeita de doença inflamatória ou infecciosa no SNC (THOMAS, 2010), e testes para identificação de diversos agentes infecciosos, com amostras de soro e LCR, devem ser feitos antes de se presumir que o animal possui uma meningoencefalite não infecciosa (TAYLOR, 2015).

Para a coleta do LCR, o paciente deve estar sedado ou anestesiado, e deve ser feita por profissional habilitado. Para animais com suspeitas de meningoencefalites, a cisterna magna é o local de escolha para a coleta, e a quantidade recomendada é de 1 ml para cada 5 kg, e recomenda-se não coletar mais que 5 ml (SOILA, 2015). É contraindicado a coleta em pacientes suspeitos de estarem com aumento da pressão intracraniana ou alguma massa significativa no encéfalo, vista em exames de imagem (THOMAS, 2010). Coleta após uma crise convulsiva também é contraindicada, devido a alterações momentâneas que possam ocorrer no LCR após a convulsão (SOILA, 2015).

O LCR coletado deve ser armazenado em tubo sem EDTA (tubo vermelho), pois o tubo com anticoagulante pode causar alteração na concentração de proteínas e na contagem de células, assim como impedir a realização de cultura bacteriana devido sua ação bactericida (COSTA; DEWEY; DUCOTÉ, 2016). Entretanto, em amostras em que há contaminação sanguínea proveniente da coleta ou suspeita de alta contagem celular, recomenda-se que seja adicionado algumas gotas do LCR coletado em tubo com EDTA para preservar a celularidade (SOILA, 2015).

Os testes realizados com o LCR incluem: análise física (avaliação da coloração e da turbidez), análise química (mensuração da concentração de glicose, lactado e proteínas), cultivo microbiológico (quando houver suspeita de doença infecciosa), contagem celular e avaliação citológica (SOILA, 2015). Aumento no número de células nucleadas no LCR é chamado de pleocitose (COSTA; DEWEY; DUCOTÉ, 2016). Poucos neutrófilos no LCR podem ser considerados normal, mas a presença de macrófagos sempre é considerada anormal (COATES; KENT; LORENZ, 2011).

Meningoencefalites bacterianas levam ao aumento no número de neutrófilos no LCR, que normalmente são degenerados, caracterizando uma pleocitose neutrofílica, e bactérias livres ou intracelulares podem ser visualizadas (SOILA, 2015). Alguns casos crônicos podem ter aumento de células mononucleadas (COATES; KENT; LORENZ, 2011).

Doenças virais no SNC, de forma geral, causam aumento de células mononucleadas (COATES; KENT; LORENZ, 2011). Na cinomose, durante a fase aguda, ocorre pleocitose neutrofílica, e na medida que a doença se torna crônica, ocorre predomínio de linfócitos (SOILA, 2015).

Doenças micóticas e protozoóticas levam ao aumento de células mononucleares e neutrófilos, sendo que algumas doenças fúngicas ocorre o aumento de eosinófilos também (COATES; KENT; LORENZ, 2011).

Infecções por riquetsias como *Ehrlichia canis* e *Anaplasma platys* causam pleocitose mononuclear ou de padrão misto, e raramente pode ser visualizado mórula intracelular do agente (SOILA, 2015).

2.2 Exames de imagem

Imagens de lesões cerebrais causadas por distúrbios inflamatórios em tecidos moles podem ser obtidas através de exames complementares como tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM), enquanto a análise óssea pode ser feita através de exame radiográfico e por TC (OLBY; THRALL, 2014)

A RM é o exame de escolha para pacientes com afecções cerebrais, viabilizando a visualização do encéfalo em vários planos quando comparada com a TC (THOMAS, 2010), visto que a TC fornece imagens transversais de um único plano, necessitando reposicionar o paciente para adquirir outro plano anatômico, enquanto a ressonância magnética fornece imagens transversais de qualquer plano anatômico, sem a necessidade de reposicionar o paciente (OLBY; THRALL, 2014). Em contrapartida, a TC possui um menor custo, é um exame mais prático e rápido (indicado para pacientes instáveis), e possibilita a visualização de hemorragias agudas e rupturas da barreira hematoencefálica (BHE) (quando administrado contraste iodado não iônico) (COSTA; DEWEY; DUCOTÉ, 2016).

Lesões em massa podem ser vistas pela TC, porém lesões menores são melhor diagnosticadas com a RM, que pode evidenciar lesões parenquimatosas multifocais hiperintensas em T2 e hipointensas em T1, enquanto áreas de desmielinização se mostram hiperintensas em T2 e com perda de contraste entre a substância branca e cinzenta em T1 (HECHT, 2016).

3 MENINGOENCEFALITES VIRAIS

3.1 Cinomose

3.1.1 Etiologia e epidemiologia

A cinomose é uma doença viral sistêmica, podendo também acometer o sistema nervoso, causada pelo vírus da cinomose canina (VCC), um paramixovírus pertencente ao gênero *Morbillivirus* (ARNS; SPILKI, 2007). Possui um envelope lipoproteico com duas glicoproteínas: a proteína F e a proteína H (GREENE; VANDEVELDE, 2015), sendo esta última responsável pelo neurotropismo e invasão nas células neurais (ARNS; SPILKI, 2007).

Apesar de ser uma doença de caráter transcontinental passível de controle mediante vacinação, surtos de cinomose podem ocorrer mesmo em países onde há altos níveis de vacinação (ARNS; SPILKI, 2007). O vírus acomete canídeos, mas também pode infectar animais da família *Procyonidae*, *Mustelidae*, *Viverridae*, *Felidae*, *Mephitidae*, *Hyaenidae* e *Ailuridae* (MAIORKA; PANIGASSI, 2015).

Em decorrência de seu envelope, o VCC é destruído por desinfetantes à base de amônia quaternária (a 0,3%), assim como éter, clorofórmio, solução diluída de formol e fenol, sendo facilmente eliminado do ambiente (GREENE; VANDEVELDE, 2015). Fora do hospedeiro, o vírus sobrevive cerca de 1h em secreções do animal infectado em temperaturas quentes (37°C) e até 3 horas em climas amenos (20°C) (LAPPIN, 2015).

A transmissão do VCC ocorre principalmente por contato direto, através de secreções, excreções corpóreas e aerossóis e por contato indireto em ambientes e objetos contaminados (ARNS; SPILKI, 2007). Cadelas prenhes infectadas podem transmitir o VCC para o feto por via transplacentária, podendo ocasionar abortos, nascimento de natimortos ou de filhotes debilitados (LAPPIN, 2015).

A gravidade da doença no animal varia de acordo com sua idade, imunidade e a patogenicidade da cepa (MUÑANA, 2014; MAIORKA; PANIGASSI 2015). A doença tende a ser autolimitante e subclínica na maioria dos animais, no entanto animais imunocomprometidos podem rapidamente evoluir para um quadro sistêmico, que pode evoluir para óbito entre 9 e 14

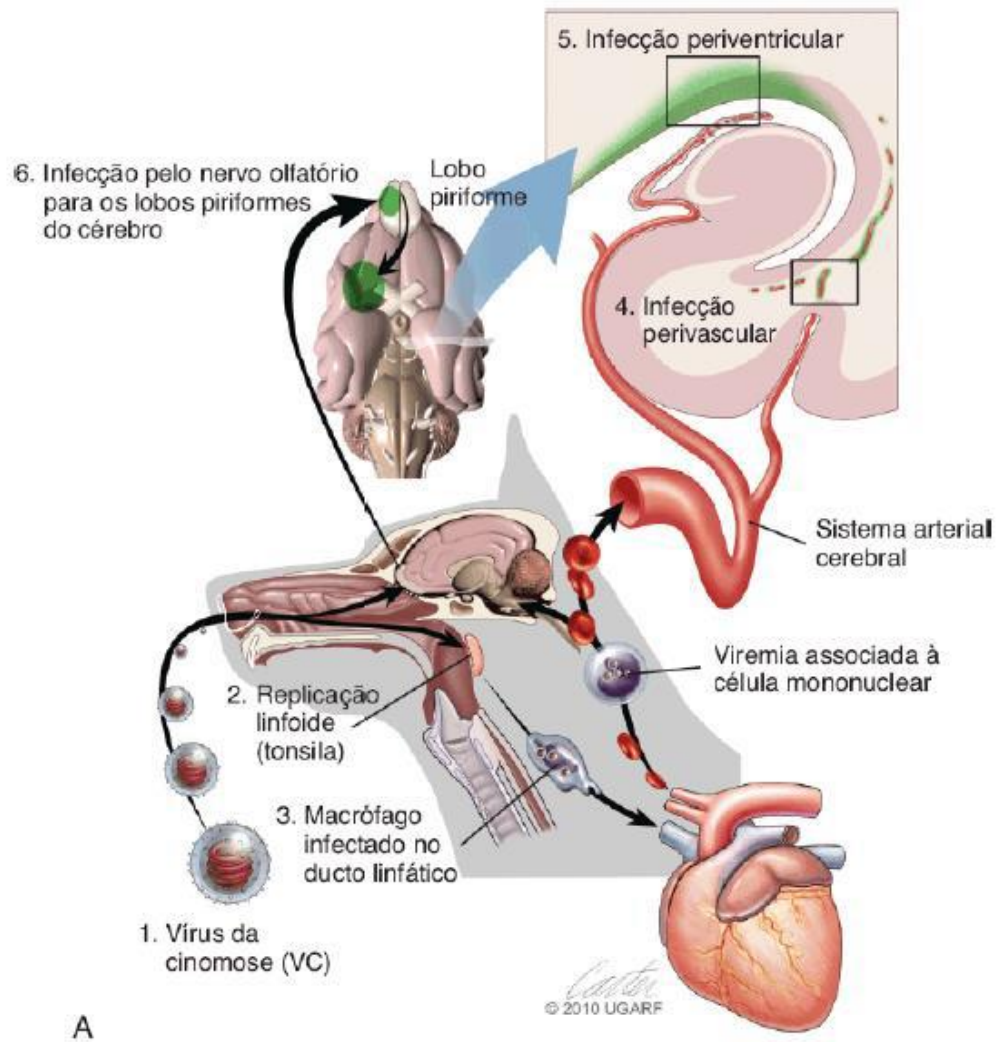
dias (LAPPIN, 2015). Cães entre 3 e 6 meses de idade são especialmente suscetíveis, pois se encontram no período em que há diminuição da imunidade passiva obtida pelos anticorpos maternos (GREENE; VANDEVELDE, 2015).

3.1.2 Patogenia

O período de incubação do vírus é de em média 7 a 28 dias (MAIORKA; PANIGASSI, 2015). Nesse interim, o vírus inicialmente invade as células epiteliais do trato respiratório superior do hospedeiro, bem como macrófagos locais (LAPPIN, 2015). A viremia primária ocorre até sete dias após o primeiro contato com o vírus, sendo caracterizada pelo acometimento dos órgãos linfoides do animal, o que muitas vezes resulta em febre e linfopenia e havendo resposta imune satisfatória, a viremia primária tende a ser debelada na maioria dos casos (GREENE; VANDEVELDE, 2015). Caso não haja uma resposta imune suficiente, o vírus é transportado por macrófagos e linfócitos para os demais sistemas orgânicos, caracterizando a viremia secundária (CANTILE; YOUSSEF, 2016). Nestes animais, a apresentação de sinais clínicos possui gravidade variável e relacionada com os órgãos infectados, sendo que é nesse período que há possibilidade de acometimento do SNC (ARNS; SPILKI, 2007). Os animais infectados, incluindo os cães com doença subclínica, começam a transmitir o vírus quando ele infecta o tecido epitelial, cerca de nove dias após a inoculação. (GREENE; VANDEVELDE, 2015).

O VCC é transportado para o SNC por via hematogena dentro de células mononucleares do sistema imunológico, tais quais, linfócitos e monócitos, o que favorece o escape da BHE e a infecção dos tecidos neurológicos por meio de deposição viral nos espaços perivasculares ou via plexo coroide. Outra possibilidade menos comum é a infecção do SNC via nervosa a partir das terminações do nervo olfativo na cavidade nasal (Figura 2) (GREENE; VANDEVELDE, 2015). A leucoencefalomielite desmielinizante é a principal lesão causada pelo VCC no SNC, sendo um processo em dois estágios (TIZARD, 2014). As lesões iniciais são provavelmente devidas a ação direta do vírus nos oligodendrócitos, mas estas são seguidas por uma rápida progressão caracterizada por forte resposta Th1 e grande produção de fatores pró-inflamatórios, que levam a ativação de macrófagos e linfócitos T com consequente destruição da mielina por excesso de resposta imune antiviral (ARNS; SPILKI, 2007; TIZARD, 2014; GREENE; VANDEVELDE; NETO *et al.*, 2015).

Figura 2 – Patogenia do vírus da cinomose canina.



A

FONTE: GREENE; VANVEVELDE, 2015

3.1.3 Sinais clínicos

Os sinais neurológicos costumam surgir cerca de três semanas após o animal se recuperar da doença sistêmica inicial ou podem surgir de forma aguda e espontânea sem que necessariamente haja qualquer outro sinal clínico previamente observado (MUÑANA, 2014; GREENE; VANDEVELDE; TAYLOR, 2015;). Os principais sinais clínicos no SNC são: ataxia, paresia, convulsões, depressão, alterações vestibulares e cerebelares, hipermetria, alterações comportamentais e de consciência. (LAPPIN, 2015).

Mioclonia é um sinal clínico inespecífico e comum a diversas doenças de natureza neurológica, mas que comumente está presente nos cães com VCC (MUÑANA, 2014). As lesões neurológicas da cinomose tendem a ter distribuição multifocal, com especial predileção pela substância branca cerebelar e cortical, o que justifica os déficits motores e proprioceptivos que os animais apresentam, podendo ainda haver envolvimento da medula espinhal, este último é comumente seguido por hiperestesia paraespinal (COATES, 2014; GREENE; VANDEVELDE, 2015)

Em cães, o envolvimento do SNC na infecção pelo VCC pode se manifestar de formas diferentes do que normalmente se observa na forma clássica da doença, que acomete animais jovens (GREENE; VANDEVELDE, 2015). A encefalomielite dos cães adultos é uma forma rara de infecção pelo VCC, de caráter progressivo e que afeta cães entre 4 e 8 anos de idade. Não costuma ser precedida por sinais sistêmicos e as lesões costumam ser restritas a substância branca cerebelar e medular (CANTILE; YOUSSEF, 2016; GREENE; VANDEVELDE, 2015). A encefalite do cão idoso afeta animais com mais de 5 anos, e costuma causar alterações comportamentais, déficits visuais, andar em círculos e o cão pode comprimir a cabeça contra a parede (*head pressing*) (LAPPIN, 2015). Este tipo de manifestação do VCC é considerado raro (DEWEY, 2016). A doença tem caráter insidioso e é caracterizada por uma panencefalite esclerosante subaguda, envolvendo predominantemente o córtex cerebral (CANTILE; YOUSSEF, 2016).

Os sinais clínicos extra neurais variam de acordo com o sistema acometido e costumam aparecer em até dez dias após a infecção (MAIORKA; PANIGASSI 2015). O animal infectado pode apresentar pústulas abdominais, hiperqueratose no focinho e nos coxins, pneumonia intersticial, conjuntivite purulenta e secreção nasal serosa a seromucosa (ARNS; SPILKI, 2007). Inicialmente o animal tende a apresentar uma tosse seca em resposta a pneumonia intersticial causada pelo vírus durante a viremia secundária e uma conjuntivite discreta. À medida que a doença progride, a leucopenia favorece o surgimento de infecções bacterianas oportunistas e a tosse se torna mais produtiva, muitas vezes associado a uma secreção óculo-nasal mucopurulenta (TAYLOR, 2015).

Outros sinais clínicos comumente apresentados incluem febre, anorexia, depressão, vômito e diarreia (GREENE; VANDEVELDE, 2015). Além da conjuntivite, sintomas oftalmológicos como uveíte anterior, neurite óptica e coriorretinite podem ocorrer (TAYLOR, 2015).

Animais recuperados da cinomose podem continuar apresentando mioclonia. Esses movimentos musculares involuntários são decorrentes de um marca-passo anormal em neurônio motor inferior, sendo uma seqüela da doença (MAIORKA; PANIGASSI 2015).

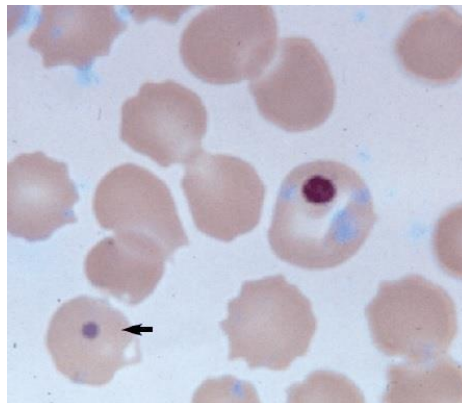
3.1.4 Diagnóstico

A observação de sinais clínicos gastrointestinais e respiratórios, associados com sinais neurológicos é sugestiva de infecção viral pelo VCC (ARNS; SPILKI, 2007; DEWEY, 2016). O histórico e a idade do paciente também devem ser avaliados, pois animais de 3 a 6 meses não vacinados são propensos a desenvolver a forma grave da doença (GREENE; VANDEVELDE, 2015).

Testes ELISA, para detecção de IgM tem sido comumente utilizado em clínicas, e o resultado positivo pode indicar infecção presente ou recente (ARNS; SPILKI, 2007). Entretanto, este resultado também pode estar presente em caso de vacinação recente e podem não indicar a presença de doença clínica (LAPPIN, 2015).

No hemograma é comum haver leucopenia, em decorrência da linfopenia causada pela depleção linfóide e trombocitopenia também pode estar presente (LAPPIN, 2015). Inclusões virais intracitoplasmáticas (Corpúsculos de Lentz) causadas pelo VCC podem ser observadas através de esfregaço sanguíneo em leucócitos e eritrócitos, sendo que nas hemácias os corpúsculos se apresentam arredondados, podendo ser basofílicos ou eosinofílicos (Figura 3) (GOMES ; MIYASHIRO, 2015).

Figura 3 – Inclusão viral em eritrócito (seta).



FONTE: GREENE; VANDEVELDE, 2015

Uma enzima glicolítica intracitoplasmática, a enolase neuronal específica, vem sendo estudada em cães com encefalite como possível biomarcador para monitorar o dano neural causado pelo VCC, a partir de amostras de soro. (ELIAS *et al*, 2019).

Animais com sinais respiratórios podem apresentar exame radiográfico de tórax com os pulmões evidenciando padrão intersticial ou alveolar quando houver infecção bacteriana secundária (GREENE; VANDEVELDE, 2015).

A análise do LCR pode estar sem quaisquer alterações, ou apresentar pleocitose mononuclear e aumento de proteínas (LAPPIN, 2015). A pleocitose é mais evidente quando a doença é crônica. (MUÑANA, 2014).

O diagnóstico confirmatório para a infecção causada pelo VCC pode ser obtido através de exame citológico de camadas leucocitárias e medula óssea, a fim de se observar inclusões virais ou por meio da fluorescência evidenciando anticorpos corados anti-VCC (LAPPIN, 2015). Entretanto, a imunofluorescência pode ter resultado falso negativo se feito antes de 21 dias da infecção (MAIORKA; PANIGASSI 2015). Outra forma de diagnóstico definitivo é através da coleta de amostras de sangue, urina, LCR ou raspado conjuntival para realização de transcriptase reversa da reação em cadeia da polimerase (RT-PCR) ou isolamento viral (LAPPIN, 2015). O isolamento viral na prática é pouco utilizado e o exame sorológico só é eficiente no diagnóstico se for feito com amostras pareadas (ARNS; SPILKI, 2007).

No exame histopatológico, corpúsculos de inclusão citoplasmáticos e intranucleares podem ser observados em casos de infecção pelo VCC (MAIORKA; PANIGASSI 2015). Esses corpúsculos são especialmente evidentes em células epiteliais dos coxins plantares e palmares, o que poderia viabilizar um diagnóstico *ante mortem* (CANTILE; YOUSSEF, 2016).

3.1.5 Tratamento

O tratamento realizado é de suporte e controle dos sintomas, pois não há um medicamento específico para tratar o VCC (GREENE; VANDEVELDE, 2015). Animais doentes devem ser isolados para evitar a disseminação do vírus (ARNS; SPILKI, 2007). Secreções nasais e oculares devem ser limpas e as infecções secundárias devem ser tratadas com antibióticos de amplo espectro como tetraciclina, penicilina e cloranfenicol (GREENE; VANDEVELDE, 2015).

Alguns estudos defendem os efeitos benéficos do uso de corticosteroides para o tratamento da fase neurológica da cinomose (DEWEY, 2016). Os corticoides, como a prednisona são capazes de atuar na redução da forte resposta Th1 e diminuir a produção de fatores pró-inflamatórios, resultando em menor destruição da mielina por macrófagos e linfócitos T (ARNS; SPILKI, 2007; TIZARD, 2014; GREENE; VANDEVELDE; NETO *et al.*, 2015; DEWEY, 2016); Ainda assim, muitos pesquisadores desaconselham o uso de corticosteroides em caso de infecção aguda pelo VCC, devido a capacidade desse medicamento agravar o quadro de imunossupressão (NETO *et al.*, 2015).

As mioclonias são comuns nos músculos flexores dos membros, músculos abdominais e cervicais, e não cessam durante o sono ou anestesia geral (NETO *et al.*, 2015). Os músculos mastigatórios também podem ser afetados (TAYLOR; NETO *et al.*, 2015). Estas contrações possuem caráter irreversível e benzodiazepínicos ou levetiracetam podem ser utilizados, porém os resultados podem não ser totalmente satisfatórios (GREENE; VANDEVELDE, 2015).

Ribavarina tem mostrado ação antiviral para tratar o VCC *in vitro*, mas não há *estudos in vivo* em cães que comprovem sua eficácia (GREENE; VANDEVELDE; NETO *et al.*, 2015).

A cinomose é facilmente prevenida através de um protocolo vacinal eficiente (MAIORKA; PANIGASSI, 2015).

Encefalite pós vacinal pode ocorrer em animal imunossuprimido vacinado com vacina viva, desenvolvendo sintomas neurológicos entre 7 e 14 dias após a vacinação (ARNS; SPILKI, 2007). As lesões costumam ser restritas ao SNC e disseminadas (CANTILE; YOUSSEF, 2016; GREENE; VANDEVELDE, 2015).

3.2 Adenovirose

3.2.1 Etiologia e epidemiologia

O adenovírus canino tipo 1 (CAV-1), agente etiológico responsável por causar a hepatite infecciosa canina, é um vírus não envelopado e de genoma DNA, o que confere significativa resistência ambiental, e a maioria dos solventes orgânicos (COSTA; MORAES, 2007). Pertence à família *Adenoviridae* e ao gênero *Mastadenovirus*. (KOSAKA, 2015). Além dos cães, o CAV-

1 infecta outros membros da família *Canidae* como coiotes, raposas e lobos, membros da família *Ursidae* (GREENE, 2015b) e membros da família *Cervidae* (KOSAKA, 2015). Raposas e ursos infectados pelo vírus podem apresentar encefalite (NETO *et al.*, 2015).

A doença afeta principalmente animais jovens, mas qualquer animal não vacinado ou sem imunidade adaptativa é potencialmente suscetível a infecção (GREENE, 2015b). O cão se infecta por contato direto com outros animais doentes e suas respectivas secreções, sobretudo urina, ou por meio de fômites contaminados (OLIVEIRA *et al.* 2011; GREENE, 2015b; KOSAKA, 2015). O animal infectado transmite o vírus pela urina, mesmo meses após sua recuperação (COSTA; MORAES, 2007; NETO *et al.*, 2015).

3.2.2 Patogenia

Após o animal adquirir o vírus por exposição oronasal, ocorre replicação viral nas tonsilas e linfonodos regionais e em seguida ocorre a primeira viremia e o vírus invade outros órgãos. Esse período dura em média 4 a 8 dias (NETO *et al.*, 2015). Faringite e tonsilite podem se manifestar nesse momento (KOSAKA, 2015). Morte súbita pode ocorrer em cães que apresentarem a forma hiperaguda da doença (GREENE, 2015b; NETO *et al.*, 2015).

As células mais afetadas pelo vírus são os hepatócitos, células endoteliais e fagócitos mononucleares (GREENE, 2015b; KOSAKA, 2015). O tropismo por células endoteliais faz com que haja o desenvolvimento de injúrias vasculares em diversos sistemas, dos quais a vasculite é a mais importante (GREENE, 2015b; CULLEN; STALKER, 2016). A vasculite promove o aparecimento de hemorragias disseminadas e leva a ativação de mecanismos de coagulação (OLIVEIRA *et al.*, 2011). A excessiva ativação desses mecanismos, pode fazer com que o animal desenvolva coagulação intravascular disseminada (CID), que somada a insuficiência hepática contribui no agravamento do quadro hemorrágico (CULLEN; STALKER, 2016).

As principais lesões encefálicas causadas pelo CAV-1 são caracterizadas por degeneração e necrose fibrinoide da parede de vasos sanguíneos (vasculite), ocasionando hemorragias disseminadas e pelo surgimento de vacuolizações multifocais no parênquima encefálico devido a hiperamonemia (encefalopatia hepática) (CANTILE; YOUSSEF, 2016).

Um estudo realizado no Setor de Patologia Veterinária da Universidade Federal do Rio Grande do Sul com cães necropsiados positivos para CAV-1 evidenciou que, de 22 amostras de encéfalo, 36,3% (8/22) apresentaram congestão de vasos superficiais do córtex, além de vacuolização linfocitária e/ou vasculite linfocitária (6/22) e hemorragia multifocal (5/22). (OLIVEIRA *et al*, 2011).

3.2.3 Sinais Clínicos

Os sinais neurológicos apresentados por animais infectados são consequência da encefalopatia hepática ou por infecção direta das células endoteliais do SNC (NETO *et al.*, 2015), podendo ocorrer convulsões, depressão e desorientação (KOSAKA, 2015). O cão doente pode apresentar febre, taquipneia e taquicardia, tonsilite, faringite, linfadenomegalia na região cervical, problemas respiratórios, ascite, além de edema subcutâneo, petéquias, equimoses e dor abdominal (GREENE, 2015b; KOSAKA, 2015). A insuficiência hepática causada pelo vírus pode acarretar icterícia, que se manifesta após o período agudo e geralmente é incomum (GREENE, 2015b).

Cães recuperados podem desenvolver opacidade nas córneas, comumente chamado de “olho azul da hepatite” (Figura 4), essa condição está relacionada a uma reação de hipersensibilidade do tipo III, levando a deposição de imunocomplexos sobre a úvea (CULLEN; STALKER, 2016).

Figura 4 – Canino com “olho azul da hepatite”.



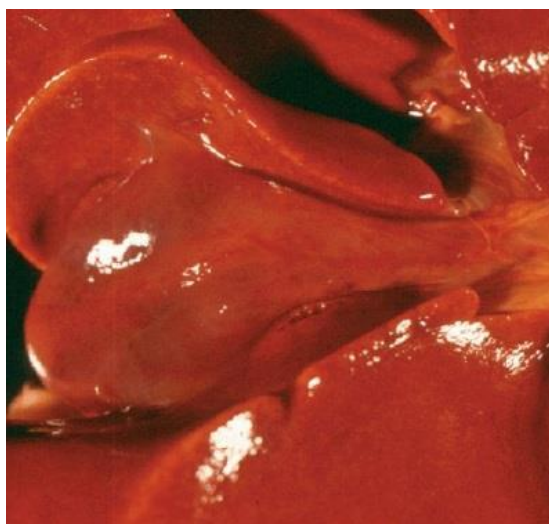
FONTE: KOSAKA, 2015

3.2.4 Diagnóstico

Os sinais clínicos costumam ser inespecíficos, provável razão pela qual nem sempre o veterinário suspeita de infecção por adenovírus canino tipo 1 (OLIVEIRA *et al.*, 2011). Diagnóstico *ante mortem* pode ser feito por sorologia ou isolamento viral feitos a partir de amostras de sangue, urina, fezes e secreção orofaríngea (KOSAKA, 2015). Na hematologia, linfopenia e neutropenia podem ocorrer (GREENE, 2015b).

Diagnóstico *post mortem* pode ser realizado através da necropsia, onde a observação de hemorragias disseminadas e hepatomegalia associado a visualização de edema da parede da vesícula biliar em cães jovens é forte indício de infecção pelo CAV-1 (Figura 5) (HIGGINS; OEVERMANN; VANDEVELDE, 2012; CULLEN; STALKER, 2016). O endotélio vascular do encéfalo pode estar hipertrófico e apresentar corpúsculos de inclusão anfófilos e, além disso, pode ocorrer hemorragias e infiltrado linfocítico em pequenos vasos (NETO *et al.*, 2015). Outra ferramenta diagnóstica de alta sensibilidade e especificidade é a imuno-histoquímica (OLIVEIRA *et al.*, 2011).

Figura 5 – Edema na parede da vesícula biliar.



FONTE: GREENE, 2015b

3.2.5 Tratamento

Não há medicamento específico para o vírus, sendo realizado apenas tratamento de suporte e sintomático, até o animal conseguir montar uma resposta imunológica satisfatória

para debelar a infecção (KOSAKA, 2015). Animais que sobrevivem a forma aguda costumam ter prognóstico favorável (COSTA; MORAES, 2007).

3.3 Herpes vírus canino tipo 1

3.3.1 Etiologia e epidemiologia

O herpes vírus canino tipo 1 (CaHV-1) é um vírus de genoma DNA, pertencente à família *Herpesviridae* e recoberto por um envelope lipoproteico, o que confere baixa resistência a maioria dos detergentes orgânicos (DAVIDSON, 2014; GREENE, 2015c). Filhotes de até três semanas de idade são os mais susceptíveis, podendo causar morte súbita devido a distúrbios sistêmicos (COATES; KENT; LORENZ, 2011a). O vírus apresenta elevada morbidade e mortalidade, e frequentemente toda a ninhada é acometida e vem a óbito (CANTILE; YOUSSEF, 2016). Cães que sobrevivem se tornam portadores do vírus pro resto da vida, que se mantem em latência em gânglios nervosos (GREENE, 2015c). A saída da latência está atrelada a condições que proporcionem decréscimo da eficiência imunológica, ou mudança de perfil imunológico, tal qual se observa durante a gestação (TIZARD, 2014).

Indícios da presença do CaHV-1 já eram sugeridos, mas o primeiro caso relatado de identificação do agente no Brasil foi em 2009 e os animais desse estudo tiveram raros sinais neurológicos, possivelmente devido ao caráter agudo e fatal da doença em neonatos (OLIVEIRA *et al*, 2009).

3.3.2 Patogenia

O filhote se infecta na ocasião do nascimento através das secreções vaginais da cadela, de maneira transplacentária ou após o parto, ao ter contato direto com outros cães contaminados (GREENE, 2015c). O período de incubação dura em torno de 10 dias, e a replicação do vírus ocorre inicialmente no epitélio oronasal, faringe e tecido linfoide local, podendo também ocorrer no epitélio genital (DAVIDSON, 2014; GREENE, 2015c). O vírus apresenta um

tropismo multissistêmico, frequentemente afetando fígado e rins, mas o SNC também pode ser envolvido (GREENE, 2015c; CULLEN; STALKER, 2016). As lesões no SNC são macroscopicamente caracterizadas por áreas multifocais de hemorragias, frequentemente petequiais tanto na substância branca quanto cinzenta. Na histologia pode ser observado necrose fibrinoide da parede de vasos sanguíneos, associado a áreas de malácia e hemorragias (CANTILE; YOUSSEF, 2016).

3.3.3 Sinais clínicos

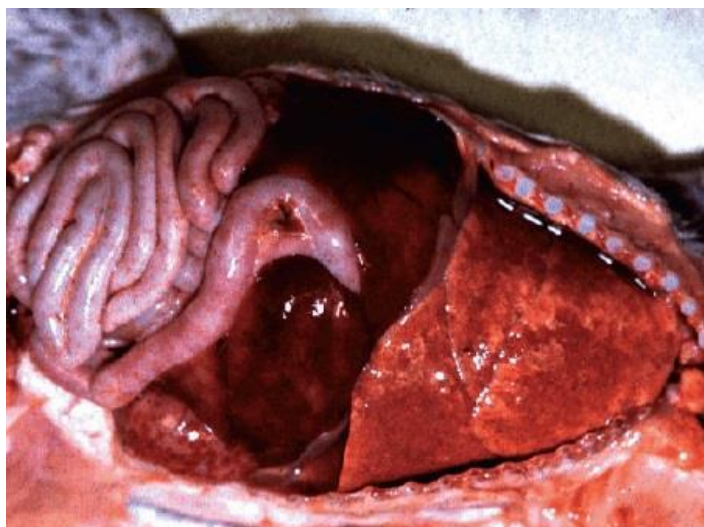
O vírus possui predileção por temperaturas mais baixas, razão pela qual animais hipotérmicos podem ter sinais clínicos agravados (DAVIDSON, 2014). Os sinais clínicos que filhotes recém-nascidos podem apresentar incluem vocalização constante, algia abdominal e dispneia, enquanto que filhotes acima de três semanas de idade podem apresentar ataxia cerebelar (NETO *et al.*, 2015). Cegueira e surdez também podem ocorrer (DAVIDSON, 2014).

3.3.4 Diagnóstico

O histórico do animal infectado, o exame físico e os sinais apresentados podem sugerir a infecção pelo vírus. Aumento da alanina aminotransferase e trombocitopenia pode ocorrer, mas geralmente exames hematológicos e bioquímicos são inespecíficos (GREENE, 2015c).

O diagnóstico presuntivo pode ser obtivo através da necropsia aliada aos achados epidemiológicos (GREENE, 2015c). Morte aguda de todos os cães de uma ninhada, associado a achados de necropsia essencialmente caracterizados por hemorragias petequiais multifocais em diversos órgãos é um forte indicio de infecção neonatal por CaHV-1 (Figura 6) (CULLEN; STALKER, 2016).

Figura 6 – Hemorragia multifocal difusa.



FONTE: GREENE, 2015c

O diagnóstico definitivo *post mortem* exige exame histopatológico, onde a observação de corpúsculos de inclusão intranucleares em diversos tipos celulares é considerada suficiente para se obter uma conclusão diagnóstica (CULLEN; STALKER, 2016). Isolamento viral e PCR, também são possíveis ferramentas diagnósticas (COATES; KENT; LORENZ, 2011c; DAVIDSON, 2014).

3.3.5 Tratamento

Aciclovir é comumente utilizado em humanos infectado por herpes simples, porém em cães não há estudos que garantam segurança no seu uso e sua prescrição deve ser cautelosa (DAVIDSON, 2014). Além do mais, a precocidade e o caráter superagudo da infecção dificultam a implementação de medidas terapêuticas eficazes (GREENE, 2015c).

3.4 Raiva

3.4.1 Etiologia e epidemiologia

A raiva é uma doença infectocontagiosa fatal, de caráter progressivo agudo, causada por um vírus neurotrópico pertencente à família *Rhabdoviridae* e ao gênero *Lyssavirus* (HANLON, 2017). O vírus é envelopado, de genoma RNA fita simples, o que confere baixa resistência ambiental e alta sensibilidade a maioria dos solventes orgânicos, tornando a transmissão por contato direto essencial para a aquisição da doença. No Brasil, o vírus da raiva desenvolveu variantes que são adaptadas a diferentes transmissores, sendo a variante antigênica 2 (AgV2) tipicamente associada aos cães, constituindo assim o ciclo da raiva urbana (BRANDÃO, 2015).

A principal forma de transmissão é percutânea através de mordedura, quando há contato da saliva do animal contaminado com um ferimento do animal susceptível (BRANDÃO, 2015; HANLON, 2017). A ingestão de algum animal infectado não costuma causar infecção, a não ser que haja algum ferimento na boca do predador, que servirá de porta de entrada para o vírus, pois o pH ácido do estômago é suficiente para inativação do agente e transmissão através de aerossóis são incomuns, mas podem ocorrer (HANLON, 2017).

A raiva é uma doença considerada relevante não só na clínica de pequenos animais, como também no âmbito de saúde pública, sendo o cão um importante reservatório da doença, principalmente na região nordeste do Brasil, enquanto nas regiões onde a variante antigênica 2 está controlada, o morcego é a principal fonte de infecção (BRANDÃO, 2015).

3.4.2 Patogenia

O vírus da raiva deve invariavelmente penetrar por um ferimento cutâneo ou pela mucosa, ocorrendo inicialmente replicação viral local nas células musculares recém infectadas, podendo demorar meses até que ocorra a sua migração em direção ao SNC (CHOMEL; SYKES, 2014). O vírus percorre os axônios em sentido retrógrado até atingir o SNC, onde ocorrerá replicação viral mais acentuada, quando comparada com a primeira (CHOMEL; SYKES, 2014). Durante esse transporte retrógrado, o animal não apresenta nenhuma sintomatologia ligada ao vírus (BRANDÃO, 2015). Após instalada a infecção no SNC e intensa replicação viral, o vírus infecta diversos órgãos, se transportando pelos nervos em movimentação centrífuga (CHOMEL; SYKES, 2014; BRANDÃO, 2015; HANLON, 2017). A glândula salivar também é infectada, ocorrendo replicação por brotamento, e a presença viral

na saliva indica que o SNC já foi atingido e o animal se torna um potencial transmissor (CHOMEL; SYKES, 2014).

Quanto mais inervada a região de inoculação viral, mais rápido o vírus atinge o tecido nervoso, sendo o tempo médio do período de incubação é de 3 a 8 semanas (GREENE, 2015d).

3.4.3 Sinais clínicos

O primeiro sinal apresentado pode ser uma alteração comportamental, com agitação ou prostração (HANLON, 2017), correspondente a fase prodrômica, que pode durar até 72h (TAYLOR, 2015). O animal pode lamber excessivamente o local da mordedura (GREENE, 2015d).

Existem duas principais formas de manifestação da raiva: a furiosa e a parálitica, sendo esta última a forma mais comum em cães e consequência de danos no neurônio motor inferior (NMI), podendo causar sialorreia e dificuldade de deglutição (DEWEY; ESTEY, 2017). Mandíbula pendente e alteração no latido ocorrem por paralisia dos músculos mastigatórios e da laringe, respectivamente (GREENE, 2015d). A morte pode ocorrer em decorrência de insuficiência respiratória (GREENE, 2015d).

A forma furiosa é caracterizada pela excessiva reatividade a estímulos sonoros e ao toque, agressividade e convulsões tônico-clônicas generalizadas podem ocorrer, e essa forma pode durar até 10 dias (BAGLEY; PLATT, 2014). Convulsões podem ocorrer em qualquer forma de manifestação da raiva, sendo focais ou generalizadas (DEWEY; ESTEY, 2017), podendo progredir para óbito (GREENE, 2015d). Outros sintomas neurológicos podem ocorrer, além de problemas respiratórios e ataxia (DEWEY; ESTEY, 2017).

3.4.4 Diagnóstico

Animais que desenvolvem sintomas característicos, alterações comportamentais e/ou paralisia de forma aguda devem ser considerados suspeitos para o vírus da raiva, especialmente em regiões endêmicas (CHOMEL; SYKES, 2014; GREENE, 2015d). Animais não vacinados

são mais susceptíveis, mas histórico de vacinação não deve ser utilizado para descartar a infecção da raiva, pois mesmo animais imunizados podem desenvolver a doença (CHOMEL; SYKES, 2014).

O cão é capaz de transmitir o vírus por mordedura até dez dias antes do início dos sinais clínicos, dessa forma, preconiza-se que cães suspeitos sejam isolados e observados por até dez dias, passado esse período e não havendo manifestações clínicas, a doença passa a ser improvável (BRANDÃO, 2015).

O teste considerado padrão ouro é a imunofluorescência direta, realizada com amostras frescas do tronco cerebral e cerebelo (COATES; KENT; LORENZ, 2011c; GREENE, 2015d; HANLON, 2017) e prova de detecção de partículas virais em camundongos também deve ser realizada. Ambos os testes só são realizados em laboratórios autorizados para tal (BRANDÃO, 2015). Para determinar qual a variação antigênica das amostras positivas, realiza-se o teste de imunofluorescência indireta, utilizando anticorpos monoclonais produzidos em camundongos ou sequenciamento de nucleotídeos (BRANDÃO, 2015).

Na necropsia, normalmente não se observa alterações macroscópicas (CHOMEL; SYKES, 2014; GREENE, 2015d). Os achados histológicos, são caracterizados por encefalite não supurativa, constituída essencialmente por linfócitos e plasmócitos, frequentemente dispostos ao redor de vasos sanguíneos (mangitos perivasculares) (CANTILE; YOUSSEF, 2016). A observação de inclusões ou corpúsculos de Negri no exame histopatológico pode ser utilizada como diagnóstico, porém sua ausência não descarta a infecção da raiva por se tratar de um método de baixa sensibilidade (BAGLEY; PLATT, 2014). Sorologia raramente é utilizado, pois o animal normalmente morre antes de criar anticorpos, entretanto a sorologia pode ser usada para mensuração dos títulos de anticorpos vacinais (BAGLEY; PLATT, 2014).

3.4.5 Tratamento

Não há tratamento para a raiva, e o animal suspeito deve ser isolado (BAGLEY; PLATT, 2014; HANLON, 2017). Um animal com sinais neurológicos que morreu subitamente deve ser considerado suspeito e encaminhado para exames diagnósticos para o vírus da raiva (TAYLOR, 2015).

A vacinação com vírus inativado tem se mostrado eficiente e responsável pelo controle efetivo da raiva (BRANDÃO, 2015). Ela deve ser feita a partir dos 3 meses de idade, no ano subsequente e revacinação após até 3 anos (CHOMEL; SYKES, 2014; TAYLOR, 2015).

Um animal exposto ao vírus tem menores chances de desenvolver a infecção se estiver com vacinação em dia, se a ferida de inoculação for lavada e se uma dose vacinal pós-exposição for administrada (HANLON, 2017).

4 MENINGOENCEFALITES BACTERIANAS

4.1 Etiologia e epidemiologia

As infecções bacterianas no SNC não são comuns na espécie canina, visto que as bactérias que infectam cães não possuem neurotropismo como alguns vírus, e as principais formas de invasão e infecção no SNC ocorrem secundárias a infecção em estruturas adjacentes ou por via hematogena, da qual a septicemia é a mais importante (KENT; TAYLOR, 2015; DEWEY; ESTEY, 2017). Em cães, as afecções bacterianas do SNC tendem a ser secundárias a outras enfermidades, principalmente aquelas que reduzem a eficiência do sistema imunológico, como é o caso da infecção pelo vírus da cinomose (CANTILE; YOUSSEF, 2016). Abscessos cerebrais não são frequentes no cão e normalmente estão relacionados a extensão de infecção de estruturas adjacentes, como por exemplo otite interna e sinusite (KENT, 2015), enquanto infecção por via hematogena é consequência de bacteremia oriunda de um foco distante como endocardite ou pneumonia, por exemplo (COATES; KENT; LORENZ, 2011c). Contaminação a partir de nervos pode ocorrer, assim como uma mordida ou trauma podem causar infecção direta no SNC e são menos comuns que a via hematogênica (KENT, 2015).

As principais bactérias envolvidas nas meningoencefalites bacterianas em cães incluem: *Pasteurella* spp, *Staphylococcus* spp, *Streptococcus* spp, *Escherichia coli*, *Klebsiella* e anaeróbias *Bacterioides*, *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus* e *Eubacterium* (DEWEY; ESTEY, 2017). *Proteus* também pode estar envolvido (FESTUGATTO *et al.*, 2007; COATES; KENT; LORENZ, 2011c; KENT, 2015), assim como *Actinomyces* spp e *Nocardia* (DEWEY; ESTEY, 2017). Em um estudo realizado por Frade *et al.* (2018) em que foi analisado a causa da morte ou eutanásia de 354 cães com algum tipo de enfermidade no SNC, nove cães apresentaram infecção bacteriana no encéfalo, sendo seis causadas por *Nocardia* sp. e, com exceção de um cão, estavam co-infectados pelo vírus da cinomose canina. Os outros três casos foram sugestivos de infecção bacteriana, porém sem identificação do agente. Infecções causadas por bactérias gram-negativas são mais comuns em cães do que gram-positivas (DEWEY; ESTEY, 2017). Infecções causadas por *Mycobacterium tuberculosis* podem ocorrer em cães, especialmente nos que vivem em contato com humanos infectados. A prevalência em humanos é maior em áreas com pessoas desabrigadas, infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) ou que utilizam substâncias ilícitas (GREENE; GUNN-

MORE, 2015). A infecção costuma ser sistêmica, afetando a pele, o sistema gastrointestinal e respiratório e através de disseminação hematogena, contamina outros órgãos, incluindo o sistema nervoso central, podendo causar disfunções neurológicas (O'BRIEN; WHITNEY, 2017).

4.2 Patogenia

Disseminação hematogena via tromboembolismo, a partir de outros órgãos primariamente acometidos é comum nas infecções bacterianas do SNC (CANTILE; YOUSSEF, 2016). Algumas regiões do encéfalo são desprovidas de BHE, possuindo capilares fenestrados, o que possibilita acesso direto dos microrganismos ao cérebro, como é o caso do plexo coroide e dos órgãos circumventriculares (HIGGINS; OEVERMANN; VANDELDELDE, 2012). Os agentes bacterianos também podem se espalhar pelo LCR. Algumas bactérias são capazes de danificar as células endoteliais que constituem a BHE e com isso adentrarem o neurópilo e as meninges (HIGGINS; OEVERMANN; VANDELDELDE, 2012; KENT, 2015; CANTILE; YOUSSEF, 2016). Outras vias de acesso incluem implantação direta através de feridas perfurantes, extensão direta através de alguma lesão adjacente, como nas otites internas ou sinusites graves (CANTILE; YOUSSEF, 2016). O sistema imune atua pouco no SNC, e o tempo que transcorre para células de defesa sistêmicas se deslocarem para o tecido nervoso é suficiente para que a infecção bacteriana se instaure (DEWEY, 2016).

Como consequência da vasculite, a permeabilidade da BHE fica prejudicada, com danos em suas junções comunicantes, predispondo a formação de edema (HIGGINS; OEVERMANN; VANDELDELDE, 2012). Outras lesões decorrentes da vasculite incluem, hemorragias multifocais, trombos de fibrina e processos necróticos isquêmicos (infarto) (CANTILE; YOUSSEF, 2016).

A lesão neural é causada principalmente pela resposta inflamatória do hospedeiro, através de citocinas, causando uma lesão autoimune (KENT, 2015). As lesões causadas por bactérias no SNC normalmente são multifocais ou difusas e não simétricas, e suas localizações influenciam nos sinais clínicos apresentados, que podem ser bem diversificados (MUÑANA, 2014).

4.3 Sinais clínicos

Caso haja foco bacteriano extraneural, sintomas característicos dessa infecção estarão presentes e vômitos e náuseas podem ocorrer (KENT, 2015), assim como choque séptico, hipotensão e CID (NETO *et al.*, 2015).

Alterações posturais, com preservação da marcha, e convulsões são característicos de lesão no prosencéfalo, enquanto disfunção nos nervos cranianos e alteração na marcha são característicos de lesão no tronco encefálico. Alterações mentais podem ocorrer em ambas (KENT, 2015). Disfunções cerebelares, vestibulares e convulsões podem ocorrer (MUÑANA, 2014). Hiperestesia na região cervical ocorre quando as meninges também estão acometidas (MUÑANA, 2014; DEWEY; ESTEY, 2017). Lesão na medula espinal pode resultar em ataxia proprioceptiva e paresia (KENT, 2015). Hipertensão intracraniana pode ocorrer, resultando em bradicardia, aumento da pressão arterial sistêmica e agravamento dos sinais neurológicos devido ao achatamento dos giros e arrasamento dos sulcos cerebrais (CANTILE; YOUSSEF, 2016; KENT, 2015).

4.4 Diagnóstico

O diagnóstico das meningoencefalites bacterianas ocorre principalmente na análise do LCR, com células inflamatórias compostas predominantemente por neutrófilos degenerados e tóxicos e aumento da concentração de proteínas (MUÑANA, 2014; DEWEY; ESTEY, 2017). A pleocitose neutrofílica pode se tornar mononuclear após a antibioticoterapia (KENT, 2015) e o aumento de proteínas costuma ser mais acentuado nas meningoencefalites bacterianas do que nas virais (COATES; KENT; LORENZ, 2011c).

Bactérias extracelulares, vistas na análise do LCR, devem ser interpretadas com cautela, pois podem ser oriundas de contaminação no momento da coleta, enquanto bactérias intracelulares confirmam o diagnóstico de meningoencefalite bacteriana (NETO *et al.*, 2015; DEWEY; ESTEY, 2017).

Hemograma pode evidenciar infecção sistêmica, ou não apresentar nenhuma alteração (DEWEY; ESTEY, 2017) e, portanto, um hemograma sem alterações não deve ser usado para

descartar um processo infeccioso (MUÑANA, 2014). Alterações bioquímicas comuns em meningoencefalites bacterianas incluem aumento de ALT e FA, hipoglicemia ou hiperglicemia (NETO *et al.*, 2015). Pode-se fazer cultura do LCR, sangue ou urina para identificação do agente patógeno (COATES; KENT; LORENZ, 2011c), entretanto cerca de 80% das amostras possuem resultado falso negativo (DEWEY, 2016).

Exames de imagem como tomografia computadorizada ou ressonância magnética podem mostrar massa no encéfalo ou hidrocefalia secundária a alguma obstrução (NETO *et al.*, 2015; DEWEY, 2016), que pode ser causada por abscesso que obstruiu a passagem do LCR (FUSTUGATTO *et al.*, 2007), além de defeitos no crânio, indicando trauma, e presença ou não de otites (MUÑANA, 2014).

O diagnóstico é reforçado pela resposta positiva a antibioticoterapia (DEWEY; ESTEY, 2017).

Figura 7 – Imagem de ressonância magnética de um canino evidenciando abscesso cerebral em lobo frontal direito e defeito no crânio sobrejacente.



FONTE: HECHT, 2016

4.5 Tratamento

Tratar a fonte da infecção, quando houver, é necessário para o tratamento da meningoencefalite ser eficaz (COATES; KENT; LORENZ, 2011c).

A escolha do antibiótico para o tratamento deve ser feita, idealmente, com base na cultura ou, na falta dela, na coloração de gram e o medicamento escolhido deve ser bactericida, com capacidade de atravessar a BHE e baixa ligação á proteínas (DEWEY; ESTEY, 2017).

Um tratamento empírico deve ser iniciado imediatamente após a suspeita de meningoencefalite bacteriana, enquanto os resultados dos exames complementares são aguardados e antibioticoterapia feita com sulfonamida-trimetoprima associado com enrofloxacino é indicada (NETO *et al.*, 2015). A ampicilina em dosagem alta também é considerada uma boa escolha, pois é bactericida com capacidade de travessar a BHE inflamada e outras opções de antibióticos incluem metronidazol (para bactérias anaeróbias), cefalosporinas de terceira geração (para gram-negativa) (DEWEY; ESTEY, 2017). Infecções causadas por bactérias gram-positivas podem ser tratadas, além da ampicilina, com cefalosporinas, sulfonamida-trimetoprima e minociclina (NETO *et al.*, 2015). Para infecções causadas por estafilococos, amoxicilina associada com ácido clavulânico e penicilinas como meticilina ou oxacilina são as melhores opções, pois a maioria dessas bactérias secretam lactamases, inativando a ação da aminopenicilina isoladamente (COATES; KENT; LORENZ, 2011c; NETO *et al.*, 2015).

Cloranfenicol possui a capacidade de atravessar a BHE, mas está ligado a maior chance de falha terapêutica e recidiva, por ser bacteriostático, além de possuir efeito tóxico quando utilizado concomitantemente com anticonvulsivantes (NETO *et al.*, 2015) e pode ser antagonista quando associado com algum bactericida (KENT, 2015).

Inicialmente, recomenda-se que a medicação seja administrava por via intravenosa por pelo menos 5 dias, e quando houver melhora clínica, pode-se optar pela medicação oral, que deve ser mantida por cerca de 14 dias após o desaparecimento dos sinais clínicos (DEWEY; ESTEY, 2017).

Há estudos em humanos que demonstram benefícios na administração de glicocorticoides em casos de meningite, porém seu uso para meningoencefalites bacterianas não está bem elucidado na medicina veterinária (DEWEY; ESTEY, 2017). Quando iniciada a antibioticoterapia bactericida, toxinas provenientes da lise bacteriana podem ter efeito inflamatório, especialmente para o espaço subaracnóideo, e anti-inflamatórios esteroides podem ser úteis nesse caso (KENT, 2015). Em animais de laboratório, a administração de anti-inflamatório esteroidal cerca de 20 minutos antes da antibioticoterapia diminuiu a liberação de mediadores inflamatórios e a resistência do fluxo do LCR (NETO *et al.*, 2015).

O tratamento adequado e precoce colabora para melhorar o prognóstico, que costuma ser desfavorável (MUÑANA, 2014; DEWEY; ESTEY, 2017).

5 MENINGOENCEFALITES FÚNGICAS

5.1 Etiologia e epidemiologia

As infecções fúngicas normalmente são sistêmicas, não acometendo o SNC isoladamente, exceto quando o agente etiológico envolvido é o *Cryptococcus* spp., uma levedura saprofítica com relevância mundial, que possui neurotropismo em cães (LAVELY; LIPSITZ, 2005; TAYLOR, 2015), ainda sim, semelhante ao observado na toxoplasmose, a neurocriptococose, causada pelo *Cryptococcus neoformans* variedade *neoformans*, frequentemente está associada a eventos ou coinfeções que diminuem a eficiência do sistema imunológico. (CANTILE; YOUSSEF, 2016). Enquanto a infecção causada pelo *C.gattii*, é muitas vezes primária (GREENE, 2015a). Além do *Cryptococcus* spp., diversos outros agentes micóticos são capazes de infectar o SNC e causar meningoencefalite em cães, como: *Coccidioides*, *Blastomyces*, *Histoplasma*, *Aspergillus* e *Cladosporium* (DEWEY; ESTEY, 2017).

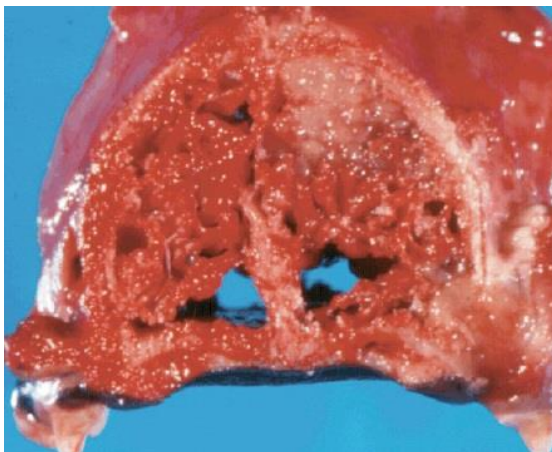
Os esporos do *C. neoformans* variedade *neoformans* podem ser encontrados no solo, grama ou leite contaminado (NETO *et al.*, 2015), mas a fonte de infecção mais relevante são os pombos, em especial seus excrementos, reforçando o caráter urbano dessa doença (MUÑANA, 2014). No caso do *C.gattii*, os esporos costumam ser encontrados em meio a matéria orgânica, principalmente folhas úmidas de eucalipto, motivo pelo qual, sua casuística é maior no meio rural (GREENE, 2015a). A principal forma de adquirir a infecção é pela inalação de esporos e a incidência costuma ser maior em animais jovens ou de meia idade (DEWEY; ESTEY, 2017).

5.2 Patogenia

Em cães, as micoses sistêmicas possuem como principal porta de entrada, a mucosa respiratória (Figura 8), onde os esporos inicialmente se multiplicam, e por extensão ou disseminação hematogênica atingem diferentes tecidos, com possibilidade de acometimento do SNC (DEWEY; ESTEY, 2017). As micoses possuem predileção pelas meninges e, com exceção das feo-hifomicoses, causam meningoencefalites granulomatosas com muitas células

gigantes associadas (NETO *et al.*, 2015). *Cryptococcus* spp. possui uma cápsula de mucopolissacarídeo que impede sua fagocitose e esgota o sistema complemento, conseguindo assim inibir uma resposta imune eficaz do animal infectado, sendo um importante fator de virulência (SYKES; MALIK, 2014).

Figura 8 – Corte transversal de cavidade nasal com rinite criptocócica granulomatosa.



FONTE: MALIK; SYKES, 2015

5.3 Sinais clínicos

Os sinais clínicos encontrados variam de acordo com o local acometido pelo fungo, sendo na sua maioria de ordem respiratória e dermatológica, mas dado o caráter potencialmente sistêmico desses agentes, o SNC pode ser acometido (NETO *et al.*, 2015). Os sinais neurológicos incluem: ataxia, desorientação, cegueira, depressão, paraplegia, (NETO *et al.*, 2015), paresia, convulsões e andar em círculos (TAYLOR, 2015). *Cryptococcus* spp. também acomete o globo ocular, causando granulomas subretinianos e deslocamento de retina que corroboram ainda mais para a perda da visão.

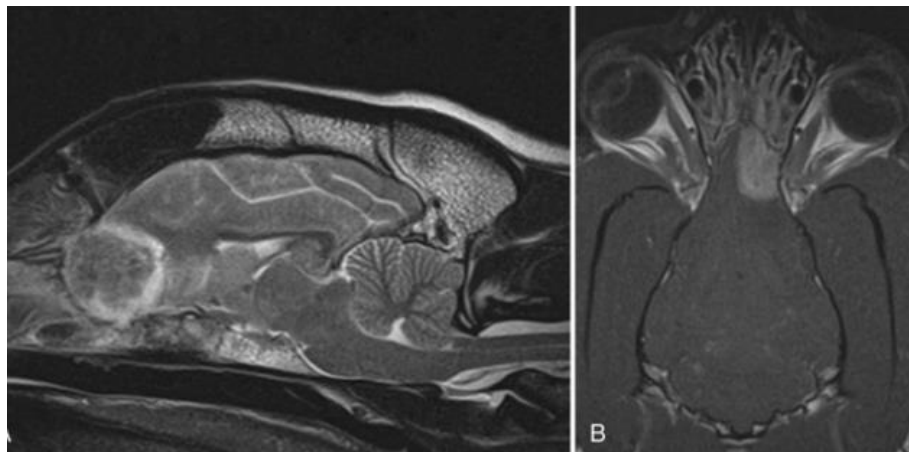
Lesões oftálmicas como coriorretinite, uveíte (DEWEY; ESTEY, 2017), deslocamento de retina ou neurite óptica podem ocorrer (TAYLOR, 2015). As infecções micóticas, quando atingem nervos cranianos, causam déficits principalmente nos nervos V, VII e VIII (NETO *et al.*, 2015).

5.4 Diagnóstico

A presença de disfunções neurológicas associado com a identificação do fungo é sugestiva de meningoencefalite fúngica, podendo ser identificado no LCR, urina ou outro foco extraneural (DEWEY; ESTEY, 2017). Citologia de secreção nasal, lesões extra neurais e linfonodos aumentados, apesar de apresentarem baixa sensibilidade, podem ser feitos para visualização do microrganismo (TAYLOR, 2015).

Exames de imagem, em especial a ressonância magnética, demonstram os granulomas fúngicos, geralmente envoltos por edema (Figura 9) (DEWEY; ESTEY, 2017). Aumento da densidade de tecidos moles e lise óssea nas cavidades nasais e seios frontais podem ser visualizados no raio x ou tomografia computadorizada, enquanto a radiografia do tórax pode evidenciar padrão pulmonar intersticial, nódulos, efusão pleural, e alterações nos linfonodos traqueobrônquicos (NETO *et al.*, 2015).

Figura 9 – Imagem de ressonância magnética contrastada evidenciando granuloma fúngico.



FONTE: DEWEY; ESTEY, 2017

A análise do LCR pode revelar pleocitose, normalmente composta por neutrófilos, mas células mononucleares e eosinófilos também podem estar presentes (TAYLOR, 2015; DEWEY; ESTEY, 2017). Quando nenhuma estrutura fúngica é visualizada no LCR, mas há suspeita de infecção micótica, é indicado a realização de cultura em meios específicos (TAYLOR, 2015).

Sorologia com amostras de LCR ou sangue não são confiáveis para infecções por *Histoplasma*, e pouco confiáveis para aspergilose (DEWEY; ESTEY, 2017). A detecção de antígenos para *Cryptococcus* com o Teste de aglutinação em látex para antígeno criptocócico (TALAC) possui boa sensibilidade e especificidade (TAYLOR, 2015), sendo recomendado quando não é possível confirmar a criptococose pela análise do LCR (LAVELY; LIPSITZ, 2005).

A grande maioria das meningoencefalites fúngicas só vão ser diagnosticadas no exame *post mortem*, com encaminhamento de material para o exame histológico (NETO *et al.*, 2015). Na microscopia é comum as lesões fúngicas encefálicas estarem atreladas a áreas multifocais de malácia, com perda da arquitetura fundamental do tecido e infiltrado inflamatório tanto nas meninges quanto no neurópilo, constituído principalmente por células gitter, células gigantes e neutrófilos (LAVELY; LIPSITZ, 2005; CANTILE; YOUSSEF, 2016). As hifas fúngicas normalmente se encontram no interior das áreas de malácia, e são muitas vezes de difícil identificação, exigindo assim colorações especiais que aumentam a sensibilidade do diagnóstico, como a coloração de metenamina de prata de Grocott e *periodic acid schiff* (PAS) (CANTILE; YOUSSEF, 2016).

5.5 Tratamento

O tratamento eficiente das meningoencefalites criptocócicas costuma ocorrer com antifúngicos azólicos e triazólicos, sendo o fluconazol o medicamento de escolha para tratar humano (COATES; KENT; LORENZ, 2011c). O período necessário de administração do antifúngico costuma ser longo (meses) (DEWEY; ESTEY, 2017).

Em cães, o fluconazol é o medicamento escolhido para tratar a criptococose no SNC em razão de ter boa capacidade de atravessar a BHE, porém possui pouca eficiência para *Aspergillus* (LAVELY; LIPSITZ, 2005).

O itraconazol não penetra bem na BHE (DEWEY; ESTEY, 2017), porém é eficaz para tratar meningite criptocócica em gatos, além de possuir boa taxa de cura em infecções sistêmicas por *Blastomyces* (COATES; KENT; LORENZ, 2011c).

Os fungos, quando tratados com flucitosina isoladamente, podem desenvolver resistência (LAVELY; LIPSITZ, 2005; DEWEY; ESTEY, 2017), porém em casos de meningite criptocócica, quando o tratamento é feito associado a cetoconazol ou anfotericina B, o resultado pode ser satisfatório (COATES; KENT; LORENZ, 2011c). O tratamento feito com cetoconazol é satisfatório para coccidioses, mas a associação de anfotericina B e flucitosina não é eficiente nesse caso (COATES; KENT; LORENZ, 2011c), mas bastante eficiente em casos de criptococose.

O edema perilesional pode ser tratado com doses baixas de prednisona no início do tratamento, porém seu uso é controverso (DEWEY; ESTEY, 2017) e doses imunossupressoras podem agravar a infecção por *Cryptococcus* (HONSHO *et al.*, 2003).

Infecções por *Aspergillus* costumam ser fatais, assim como por *Feo-hifomices*, que é rara em cães e gatos (NETO *et al.*, 2015). O tratamento e recuperação do paciente deve ser monitorado por análise do LCR e sorologia (LAVELY; LIPSITZ, 2005).

6 MENINGOENCEFALITES PROTOZOÓTICAS

6.1 Etiologia e epidemiologia

Os principais protozoários causadores de meningoencefalites em cães são o *Toxoplasma gondii* e o *Neospora caninum*, protozoários pertencentes ao filo Apicomplexa e família Sarcocystidae (DEWEY; ESTEY, 2017). Os três estágios morfológicos infectantes desses protozoários são: taquizoítos, bradizoítos e esporozoítos no interior de oocistos. (DEWEY, 2016).

Os gatos e os cães, são respectivamente os hospedeiros definitivos do *T. gondii* e *N. caninum* (BANDINI; SOUZA; VIDOTTO *et al.*, 2015), ambos se contaminam, ingerindo o protozoário presente na forma de cistos nos tecidos dos hospedeiros intermediários ou de forma transplacentária, e eliminam oocistos não esporulados pelas fezes (COATES; KENT; LORENZ, 2011c). O tempo que transcorre entre a eliminação dos oocistos e a esporulação são variáveis, de acordo com a umidade e temperatura ambiente, sendo que em 25°C, a esporulação de *T. gondii* ocorre em 1 dia (VIDOTTO *et al.*, 2015), enquanto a esporulação do *N. caninum* demora cerca de 48h para ocorrer (BANDINI; SOUZA, 2015). Oocistos de *T. gondii* são resistentes a maioria dos desinfetantes, podendo resistir no ambiente por até anos (LAPPIN, 2014).

Em cães, a toxoplasmose é considerada rara, e costuma ocorrer quando há um fator imunossupressor associado, como algumas doenças, quimioterapia e uso prolongado de corticosteroides (LAPPIN, 2017). Infecções simultâneas do VCC com *Toxoplasma gondii* são frequentes em cães, dado o caráter imunossupressor desse vírus (MUÑANA, 2014; VIDOTTO *et al.*, 2015). Um estudo realizado no Setor de Infectologia Animal da Universidade Estadual Paulista evidenciou que 41,1% (7/21) dos cães infectados pelo vírus da cinomose tiveram sorologia positiva para *T. gondii* e tiveram aumento na gravidade dos sinais neurológicos quando as duas doenças estavam associadas (AGUIAR *et al.*, 2012).

6.2 Patogenia

A infecção pelo *T. gondii* em cães, geralmente ocorre pela ingestão de tecidos de hospedeiros intermediários, ou pela ingestão de água e alimentos contaminados com o oocisto esporulado, enquanto a via transplacentária é a forma mais comum de se infectar por *N. caninum*, podendo ocorrer também por ingestão de restos placentários ou material de aborto, de animais que apresentam o cisto do protozoário nos tecidos. (MUÑANA, 2014).

Qualquer um dos três estágios infectantes, ao serem ingeridos pelo hospedeiro intermediário, penetram nas células e fazem ciclo de reprodução assexuada, com formação de taquizoítos. Os taquizoítos rompem a célula e infectam outros órgãos, sendo esta a forma aguda da doença. Quando o animal começa a produzir resposta imune, os taquizoítos se tornam bradizoítos e criam cistos teciduais, que são comumente encontrados na musculatura, sistema nervoso e retina (VIDOTTO *et al.*, 2015). Não havendo uma resposta imune adequada, a replicação excessiva de taquizoítos acarreta em necrose tecidual (LAPPIN, 2014).

Os bradizoítos, dentro de cistos teciduais, podem ficar latentes pelo resto da vida do animal infectado, caracterizando a forma crônica da doença, porém se houver imunossupressão, a infecção pode se tornar ativa novamente (LAPPIN, 2014). Além do SNC, músculos, fígado, pulmão e olhos podem ser infectados (COATES; KENT; LORENZ, 2011c). A reprodução intracelular de taquizoítos é a possível responsável pelos danos neurológicos (DEWEY, 2016).

6.3 Sinais clínicos

6.3.1 Sinais clínicos da toxoplasmose

No cão, a toxoplasmose afeta mais comumente os tecidos muscular, nervoso e pulmonar (TAYLOR, 2015) e miosites, pneumonia e encefalite podem ocorrer (COATES; KENT; LORENZ, 2011c). Os sinais neurológicos comumente são convulsões, disfunção cerebelar, déficits nos nervos cranianos, alterações comportamentais (MUÑANA, 2014), ataxia, paresia e paralisias (LAPPIN, 2014; VIDOTTO *et al.*, 2015).

Sinais extra neurais em cães incluem sintomas respiratórios como dispneia e angústia respiratória, além de diarreia, anorexia e anemia (VIDOTTO *et al.*, 2015). Nos olhos, o protozoário pode causar retinite e uveíte (COATES; KENT; LORENZ, 2011c), sendo necessário exame de fundoscopia (MUÑANA, 2014).

6.3.2 Sinais clínicos da neosporose

Animais jovens são os mais afetados, podendo desenvolver a infecção aguda ou assintomática com formação de cistos teciduais (TAYLOR, 2015). Cães de até 6 meses, infectados pela via transplacentária, apresentam radiculoneurite e miosite progressiva, com ausência de reflexo patelar e atrofia muscular, causando paraparesia e extensão rígida dos membros, principalmente nos membros pélvicos (Figura 10), mas com a gravidade da doença os membros torácicos também são afetados (NETO *et al.*; TAYLOR, 2015).

Figura 10 – Extensão rígida dos membros pélvicos.



FONTE: TAYLOR, 2015

Neosporose em cães adultos pode resultar em lesão vestibular central ou paradoxal, atrofia e ataxia cerebelar, hiperestesia espinhal, diminuição da propriocepção e lesão no tronco cerebral, com alteração do estado de consciência, além de disfunção de nervos cranianos (GAROSI *et al.*, 2010).

Manifestações de infecção sistêmica podem ocorrer em alguns casos, com febre e sintomatologias variáveis, de acordo com os órgãos infectados, que comumente são fígado, pulmão, pâncreas, esôfago e pele, com dermatite piogranulomatosa (TAYLOR, 2015).

6.4 Diagnóstico

6.4.1 Diagnóstico de toxoplasmose

O diagnóstico de toxoplasmose é baseado nos sinais clínicos apresentados juntamente com a identificação do parasito em biópsia ou na presença de anticorpos ou antígenos em testes imunológicos com amostras de soro, LCR ou humor aquoso (COATES; KENT; LORENZ, 2011c).

Os testes imunológicos mais frequentes em cães e gatos se baseiam na identificação de imunoglobulina M específica de *T. gondii* e o teste imunoenzimático indireto (ELISA) de IgG (COATES; KENT; LORENZ, 2011c). A mensuração de IgG deve ser avaliada com cautela, visto que animais saudáveis podem ter resultado positivo, e em razão disso é recomendado duas amostras seriadas com intervalo de duas semanas evidenciando aumento de quatro vezes na titulação de anticorpos para confirmar o diagnóstico, enquanto a presença de IgM para *T. gondii* evidencia infecção ativa ou recente, sendo necessário apenas uma amostra, pois raramente está presente em animais sem sintomatologia (NETO *et al.*; TAYLOR, 2015). Quando a mensuração de anticorpos para *T. gondii* estiver maior no LCR quando comparado com o soro, deve-se suspeitar de infecção no SNC (COATES; KENT; LORENZ, 2011c).

Alterações hematológicas costumam ser inespecíficas e animais com miosite apresentam aumento dos níveis séricos de creatina quinase (CK) (TAYLOR, 2015). A análise do LCR evidencia pleocitose mononuclear, podendo conter neutrófilos, e aumento dos níveis de proteína (NETO *et al.*, 2015). Exames de imagem podem evidenciar massa única ou múltiplas no cérebro (MUÑANA, 2014).

6.4.2 Diagnóstico da neosporose

Em casos suspeitos de neosporose, pode-se obter o diagnóstico indireto através de testes sorológicos evidenciando anticorpos para *N. caninum* (BANDINI; SOUZA, 2015), entretanto é preciso analisar titulação crescente de anticorpos em amostras pareadas (MUÑANA, 2014).

A análise do LCR é semelhante à de casos de toxoplasmose, e raramente pode-se visualizar eosinófilos (NETO *et al.*, 2015). Aumento dos níveis séricos de CK e AST ocorre em casos de miosite (GAROSI *et al.*, 2010; TAYLOR, 2015).

Imuno-histoquímica de biópsia de fragmento muscular de animais com miosite podem evidenciar a presença do microrganismo e ajudar na diferenciação de *N. caninum* e *T. gondii* (TAYLOR, 2015), entretanto a sensibilidade pode ser baixa para *N. caninum* (BANDINI; SOUZA, 2015).

A ressonância magnética pode evidenciar atrofia cerebelar bilateral, com sinal hipointenso em T1 e hiperintenso em T2, sulcos cerebelares evidentes e espessamento das meninges afetadas (GAROSI *et al.*, 2010).

A análise microscópica do cérebro, em exame *post mortem*, evidencia inflamação não supurativa e malácia principalmente no cerebelo, podendo também ocorrer no tálamo, córtex cerebral, medula, substância cinzenta do prosencéfalo e pia-máter (GAROSI *et al.*, 2010).

6.5 Tratamento

Sulfanamidas com trimetropina, clindamicina ou pirimetamina são indicadas para tratar meningoencefalite por protozoários como *T. Gondii* e *N. caninum* (MUÑANA, 2014; DEWEY; ESTEY, 2017). A clindamicina é mais eficiente em filhotes com neosporose ou adultos com sinais neurológicos leves (TAYLOR, 2015), enquanto em casos de toxoplasmose, esse fármaco isoladamente não atinge a concentração necessária para o tratamento (VIDOTTO *et al.*, 2015). A duração do tratamento depende da melhora dos sinais clínicos e pode durar até meses (GAROSI *et al.*, 2015). É recomendado administrar ácido fólico para evitar reações hematológicas adversas ocasionadas pelo uso prolongado desses fármacos (VIDOTTO *et al.*, 2015).

O tratamento pode ocasionar melhora clínica, porém recidivas podem ocorrer e danos musculares e neurológicos podem ser permanentes (MUÑANA, 2014).

7 MENINGOENCEFALITES POR RIQUÉTSIAS

7.1 Etiologia e epidemiologia

O principal agente etiológico envolvido nas meningoencefalites por riquetsias é o *Rickettsia rickettsi*, responsável pela febre maculosa das montanhas rochosas (FMMR), mas *Ehrlichia canis*, *Anaplasma phagocytophilum* e *Erlichia ewingii* também podem estar envolvidas (TAYLOR, 2015). A transmissão ocorre através do carrapato, que atua como vetor (DEWEY, 2016).

7.2 Patogenia

A vasculite e a hemorragia no SNC causada por esses agentes são os possíveis responsáveis pelos danos neurológicos, sendo a hemorragia causada pela vasculite, trombocitopenia e disfunção plaquetária (DEWEY, 2016).

7.3 Sinais clínicos

Os sinais neurológicos têm início agudo e progressivo (DEWEY, 2016). Ataxia, paresia, disfunções vestibulares, tremores, alteração no estado de consciência e hiperestesia cervical são alguns dos sintomas (TAYLOR, 2015). Estes sinais neurológicos não ocorrem isoladamente, e normalmente estão associados à febre, anorexia, vômito, dispneia, secreção nasal e ocular e linfadenopatia (TAYLOR, 2015).

7.4 Diagnóstico

Um histórico de exposição ao carrapato associado com exame sanguíneo demonstrando

trombocitopenia é sugestiva de infecção por riquetsias (DEWEY, 2016). A análise do LCR, em casos de erliquiose, evidencia discreto predomínio de linfócitos, enquanto em casos de FMMR, neutrófilos predominam (MUÑANA, 2014). Entretanto, em razão da trombocitopenia e o risco de hemorragias, não é recomendado a coleta do LCR desses pacientes (DEWEY, 2016). Recomenda-se que o diagnóstico seja feito através de testes sorológicos ou PCR (TAYLOR, 2015).

7.5 Tratamento

Doxiciclina costuma ser eficiente para tratar esses agentes, e corticosteroides podem ser usados por um curto período. A melhora clínica do paciente com o uso da antibioticoterapia apoia o diagnóstico (DEWEY, 2016). O prognóstico costuma ser favorável (DEWEY, 2016), porém danos neurológicos graves podem ser irreversíveis (TAYLOR, 2015).

8 CONCLUSÃO

As meningoencefalites infecciosas causam importantes distúrbios neurológicos em cães, e a maior parte dos patógenos possui distribuição mundial. Os sinais clínicos costumam ser variados em razão das lesões multifocais no SNC e normalmente estão associados a sinais extra neurais. A análise do líquido cefalorraquidiano colabora com o diagnóstico, porém não costuma ser útil se feita de forma isolada, sendo necessário exames para identificar o agente etiológico. O diagnóstico precoce e o tratamento adequado são importantes no prognóstico da doença, que costuma ser desfavorável. Além do exame neurológico, os pacientes com meningoencefalites devem passar por um exame oftalmológico, visto que muitas das afecções causam patologias oculares. Mesmo após a melhora clínica do paciente, sintomas neurológicos podem persistir e em casos graves são irreversíveis.

REFERÊNCIAS

- AGUIAR, D.M. *et al.* Canine distemper virus and *Toxoplasma gondii* co-infection in dogs with neurological signs, **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.** 2012. p. 4221-224, v 64, n 1.
- ARNS, C. W.; SPILKI, F. R., *Paramyxoviridae*. In: FLORES, E. F. **Virologia Veterinária**. 1 ed. Santa Maria: ed. da UFSM, 2007, cap. 26, p. 657-688.
- BAGLEY, R. S.; PLATT, S., Coma, Stupor and Mentation Change. In: PLATT, S.; OLBY, N. **BSAVA Manual Small Animal Veterinary Association**. 4th ed. Quedgeley: British Small Animal Veterinary Association, 2014, cap. 9, p. 136-166.
- BANDINI, L. A.; SOUZA, S. L. P. de, Neosporose Canina. In: JERICÓ, M. M.; NETO, J. P. de A.; KOGIKA, M. M. **Tratado de Medicina Interna de Cães e Gatos**. 1 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015. v.1, cap. 79, p. 713-717.
- BRANDÃO, P. E., Raiva em Cães e Gatos. In: JERICÓ, M. M.; NETO, J. P. de A.; KOGIKA, M. M. **Tratado de Medicina Interna de Cães e Gatos**. 1 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015. v.1, cap. 90, p. 800-804.
- CANTILE, C.; YOUSSEF, S., Nervous System. In: MAXIE, M. G. (Ed), **Jubb Kennedy, and Palmer's Pathology of Domestic Animals**. 6th ed. St. Louis: Elsevier, 2016. v1, cap. 4, p. 250-406.
- COATES, J. R., Paraparesis. In: PLATT, S.; OLBY, N. **BSAVA Manual Small Animal Veterinary Association**. 4th ed. Quedgeley: British Small Animal Veterinary Association, 2014, cap. 16, p. 297-327.
- CULLEN, J. M; STALKER, M. J. Liver and Biliary System. In: MAXIE, M. G. (Ed.), **Jubb, Kennedy, and Palmer's Pathology of Domestic Animals**. 6th ed. St. Louis: Elsevier, 2016. v2, cap. 2, p. 258-351.
- DAVIDSON, A. P., Canine Herpesvirus Infection. In: SYKES, J. E. **Canine and Feline Infectious Diseases**. 1st ed. Missouri: Elsevier Saunders, 2014. cap. 16, p. 166-169.
- DEWEY, C. W., Encephalopathies: Disorders of the Brain. In: DEWEY, C. W.; COSTA, R. C. **Practical Guide to Canine and Feline Neurology**. 3rd ed. Ames: Wiley Blackwell, 2016. cap. 7, p. 141-236.

DEWEY, C. W.; COSTA, R. da C.; DUCOTÉ, J. M. Neurodiagnostics. In: DEWEY, C. W.; COSTA, R. C. **Practical Guide to Canine and Feline Neurology**. 3rd ed. Ames: Wiley Blackwell, 2016. cap. 5, p. 61-86.

DEWEY, C. W.; ESTEY, C., Inflammatory, Infectious and Other Multifocal Brain Diseases. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C.; CÔTÉ, E. **Textbook of Veterinary Internal Medicine**. 8th ed. Missouri: Elsevier, 2017. cap. 261, p. 3385-3397.

ELIAS, B.C. *et al.* Neuron-specific enolase as biomarker for possible neuronal damage in dogs with distemper virus. **Pesq Vet Bras**. 2019. p. 47-51, v 39.

FESTUGATTO, R. *et al.* Hidrocefalia secundária a meningoencefalite bacteriana em cão. **Acta Scientiae Veterinariae**. 2007. p. 599-600, v. 35, supl. 2.

FRADE, M. T. S., *et al.* Doenças do sistema nervoso central em cães. **Pesq. Vet. Bras**. 2018. p. 935-948, v 35, n 5.

GAROSI, L. *et al.* Necrotizing cerebellitis and cerebellar atrophy caused by *Neospora caninum* infection: magnetic resonance imaging and clinicopathologic findings in seven dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Hertfordshire, v 24, p. 571-578, 2010.

GREENE, C.E., Criptococose. **Doenças Infecciosas em Cães e Gatos**. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015a, cap. 59, p. 621–634.

GREENE, C.E., Hepatite Infecciosa Canina e Hepatite Canina de Célula Acidófila, **Doenças Infecciosas em Cães e Gatos**. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015b, cap. 4, p. 42-47.

GREENE, C.E., Infecção pelo Herpes-vírus Canino. **Doenças Infecciosas em Cães e Gatos**. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015c, cap. 5, p. 48–54.

GREENE, C.E., Raiva e Outras Infecções por *Lyssavírus*, **Doenças Infecciosas em Cães e Gatos**. 4. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015c, cap. 20, p. 179-197.

GREENE, C.E.; GUNN-MOORE, D. Infecções micobacterianas. **Doenças Infecciosas em Cães e Gatos**. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015, cap. 48, p. 495–515.

GREENE, C.E.; VANDEVELDE, M. Cinomose. In: GREENE, C.E. **Doenças Infecciosas em Cães e Gatos**. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015, cap. 3, p. 25-42.

HANLON, C. A., Rabies. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C.; CÔTÉ, E. **Textbook of Veterinary Internal Medicine**. 8th ed. Missouri: Elsevier, 2017, cap. 226, p. 2489-2497.

HECHT, S. Principles and application of magnetic resonance imaging: magnetic resonance imaging of the brain. In: DEWEY, C. W.; COSTA, R. C. **Practical Guide to Canine and Feline Neurology**. 3rd ed. Ames: Wiley Blackwell, 2016. cap. 6, p. 87-125.

HONSHO, C.S., *et al.* Criptococose sistêmica generalizada em cão após corticoterapia imunossupressora. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**. 2003. p. 155-159, n 55.

KENT, M., Infecções Bacterianas no Sistema Nervoso Central, In: GREENE, C.E. **Doenças Infeciosas em Cães e Gatos**. 4. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015, cap. 91, p. 1045-1054.

KOSAKA, I. M., Adenovirose Canina. In: JERICÓ, M. M.; NETO, J. P. de A.; KOGIKA, M. M. **Tratado de Medicina Interna de Cães e Gatos**. 1 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015. v.1, cap. 92, p. 808-815.

LAPPIN, M. R. Enfermidades polissistêmica virais. In: NELSON, R. W.; COUTO, C. G., **Medicina interna de pequenos animais**. 5 ed, Rio de Janeiro: Elsevier, 2015, cap, 94, p. 1341-1355.

LAPPIN, M. R., Protozoal Infections. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C.; CÔTÉ, E. **Textbook of Veterinary Internal Medicine**. 8th ed. Missouri: Elsevier, 2017, cap. 221, p. 2391-2420.

LAPPIN, R. M., Toxoplasmosis. In: SYKES, J.E. **Canine and Feline Infectious Diseases**. 1st ed. Missouri: Elsevier Saunders, 2014, cap. 72, p. 693-703.

LAVELY, J.; LIPSITZ, D. Fungal Infections of the Central Nervous System in the Dog and Cat. **Clinical Techniques Small Animal Practice**, 2005. p 212–219, n 20.

LORENZ, M.D.; COATES, J. R.; KENT, M., Ataxia of the Head and the Limbs. **Handbook of Veterinary Neurology**. 5th ed. Missouri: Elsevier Saunders, 2011a, cap. 8, p. 250-281.

LORENZ, M.D.; COATES, J. R.; KENT, M., Neurologic History, Neuroanatomy, and Neurologic Examination. **Handbook of Veterinary Neurology**. 5th ed. Missouri: Elsevier Saunders, 2011b, cap. 1, p. 2-36.

LORENZ, M.D.; COATES, J. R.; KENT, M., Systemic or Multifocal Signs. **Handbook of Veterinary Neurology**. 5th ed. Missouri: Elsevier Saunders, 2011c, cap. 15, p. 432-487.

MALIK, R.; SYKES, J. E. Cryptococcosis. In: SYKES, J. E. **Canine and Feline Infectious Diseases**. 1st ed. Missouri: Elsevier Saunders, 2014, cap. 62, p. 599-612.

MIYASHIRO, S. I.; GOMES, S. G. R. Interpretação do leucograma. In: JERICÓ, M. M.; NETO, J. P. de A.; KOGIKA, M. M. **Tratado de Medicina Interna de Cães e Gatos**. 1 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015. v.2, cap. 203, p. 1846-1857.

MORAES, M. P.; COSTA, P. R. da, *Adenoviridae*. In: FLORES, E. F. **Virologia Veterinária**. 1 ed. Santa Maria: ed. da UFSM, 2007, cap. 16, p. 413-431.

MUÑANA, K. R., Head Tilt and Nystagmus. In: PLATT, S.; OLBY, N. **BSAVA Manual Small Animal Veterinary Association**. 4th ed. Quedgeley: British Small Animal Veterinary Association, 2014, cap. 11, p. 195-212.

NETO *et al.*, Encefalomielite. In: JERICÓ, M. M.; NETO, J. P. de A.; KOGIKA, M. M. **Tratado de Medicina Interna de Cães e Gatos**. 1 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015. v.2, cap. 242, p. 2227-2254.

OLBY, N.; THRALL, D. Neuroimaging. In: PLATT, S.; OLBY, N. **BSAVA Manual Small Animal Veterinary Association**. 4th ed. Quedgeley: British Small Animal Veterinary Association, 2014, cap. 5, p. 77-92.

OLIVEIRA, E. C. *et al.* Hepatite infecciosa canina em cães naturalmente infectados: achados patológicos e diagnóstico imuno-histoquímico. **Pesq. Vet. Bras.** 2011. p. 158-164, v 31, n 2.

OLIVEIRA, E.C. *et al.* Achados clínicos e patológicos em cães infectados naturalmente por herpesvírus canino, **Pesq. Vet. Bras.** 2009. p. 637-642, v 29, n 8.

PANIGASSI, L.F.N.; MAIORKA, P. C., Cinomose Canina. In: JERICÓ, M. M.; NETO, J. P. de A.; KOGIKA, M. M. **Tratado de Medicina Interna de Cães e Gatos**. 1 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015. v.1, cap. 91, p. 805-807.

PRADA, I. L. de S. Anatomia do sistema nervoso do cão e do gato. In: JERICÓ, M. M.; NETO, J. P. de A.; KOGIKA, M. M. **Tratado de Medicina Interna de Cães e Gatos**. 1 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015. v.2, cap. 216, p. 1972-2000.

RYLANDER, H. The neurologic examination in companion animals part 1: performing the examination. **Today's Veterinary Practice**. 2013a. p. 18-22, v 3, n 2.

RYLANDER, H. The neurologic examination in companion animals part 2: interpreting abnormal findings. **Today's Veterinary Practice**. 2013b. p. 40-44, v 3, n 2.

SOILA, R. Análise do líquido cefalorraquidiano. In: JERICÓ, M. M.; NETO, J. P. de A.; KOGIKA, M. M. **Tratado de Medicina Interna de Cães e Gatos**. 1 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015. v.2, cap. 218, p. 2014-2023.

SYKES, J. E.; CHOMEL, B. B., Rabies. In: SYKES, J. E. **Canine and Feline Infectious Diseases**. 1st ed. Missouri: Elsevier Saunders, 2014, cap. 3, p. 132-140.

TAYLOR, S. M. Encefalite, Mielite e Meningite. In: NELSON, R. W.; COUTO, C. G., **Medicina interna de pequenos animais**. 5 ed, Rio de Janeiro: Elsevier, 2015, cap, 66, p. 1036-1047.

THOMAS, W. B. Evaluation of veterinary patients with brain disease. **Vet Clin Small Anim**. 2010. p. 1-19, v 40.

TIZARD, I. R. Imunidade a Vírus, **Imunologia Veterinária**. 9^a ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014, cap. 26, p. 296-310.

VANDEVELDE, M.; HIGGINS, R. J.; OEVERMANN, A. Inflammatory Diseases. **Veterinary Neuropathology: essentials of theory and practice**. 1st ed. Ames: Wiley Blackwell, 2012, cap. 3, p. 48-80.

VIDOTTO *et al.*, Toxoplasmose. In: JERICÓ, M. M.; NETO, J. P. de A.; KOGIKA, M. M. **Tratado de Medicina Interna de Cães e Gatos**. 1 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015. v.1, cap. 78, p. 703-712.

WHITNEY, J.; O'BRIEN, C. R. Mycobacterial Infections, actinomycosis and nocardiosis. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C.; CÔTÉ, E. **Textbook of Veterinary Internal Medicine**. 8th ed. Missouri: Elsevier, 2017, cap. 212, p. 2270-2289.