

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
Faculdade de Veterinária
Programa de Pós-Graduação em Veterinária



Tese

Estudo clínico-patológico de alterações encefálicas de cães idosos

Carolina da Fonseca Sapin

Pelotas, 2018

Carolina da Fonseca Sapin

Estudo clínico-patológico de alterações encefálicas de cães idosos

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Veterinária da Faculdade de Veterinária da Universidade Federal de Pelotas, como requisito parcial à obtenção do título de Doutora em Ciências (área de concentração: Sanidade Animal).

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Fabiane Borelli Grecco
Coorientadora: Prof.^a Dr.^a Márcia de Oliveira Nobre

Pelotas, 2018

Universidade Federal de Pelotas / Sistema de Bibliotecas
Catalogação na Publicação

S241e Sapin, Carolina da Fonseca

Estudo clínico-patológico de alterações encefálicas de cães idosos / Carolina da Fonseca Sapin ; Fabiane Borelli Grecco, orientadora ; Márcia de Oliveira Nobre, coorientadora. — Pelotas, 2018.

44 f. : il.

Tese (Doutorado) — Programa de Pós-Graduação em Veterinária, Faculdade de Veterinária, Universidade Federal de Pelotas, 2018.

1. Necropsias. 2. Análise histopatológica. 3. Neoplasmas. 4. Acidente vascular encefálico. 5. Lesões encefálicas. I. Grecco, Fabiane Borelli, orient. II. Nobre, Márcia de Oliveira, coorient. III. Título.

CDD : 636.089

Carolina da Fonseca Sapin

Estudo clínico-patológico de alterações encefálicas de cães idosos

Tese aprovada como requisito parcial para obtenção do grau de Doutora em Ciências, Programa de Pós-Graduação em Veterinária, Faculdade de Veterinária, Universidade Federal de Pelotas.

Data da Defesa: 28/02/2018

Banca examinadora:

Prof.^a Dr.^a Fabiane Borelli Grecco (Orientadora)
Doutora em Sanidade Animal pela Universidade Federal de Pelotas

Prof.^a Dr.^a Cristina Gevehr Fernandes
Doutora em Patologia animal pela Universidade Estadual Paulista

Prof.^a Dr.^a Mariana Teixeira Tillmann
Doutora em Sanidade Animal pela Universidade Federal de Pelotas

Dr.^a Clarissa Caetano de Castro
Doutora em Sanidade Animal pela Universidade Federal de Pelotas

Agradecimentos

Agradeço aos meus pais, Vera Lúcia e Carlos Sérgio, pela confiança, apoio e cumplicidade; A minha avó Alba, por todo o carinho, amor e apoio.

Ao meu marido, Adrian Rafael, pelo companheirismo, amor e paciência ao longo desses anos. Obrigada por estar sempre ao meu lado, nos momentos bons e ruins.

A minha orientadora, Prof.^a Fabiane Grecco, e coorientadora, Prof.^a Márcia de Oliveira Nobre, por serem além de mestres, amigas. Agradeço todos os ensinamentos, paciência e oportunidades oferecidas.

Aos grupos ClinPet e SoVet, pela disponibilidade e auxílio com meu experimento.

Enfim, a todas aquelas pessoas que se mostraram amigas, companheiras e fizeram com que o caminho traçado fosse mais leve, muito obrigada!

Resumo

SAPIN, Carolina da Fonseca. **Estudo clínico-patológico de alterações encefálicas de cães idosos**. 2018. 44f. Tese (Doutorado em Ciências) - Programa de Pós-Graduação em Veterinária, Faculdade de Veterinária, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, 2018.

O Brasil é o quarto país do mundo em número de animais de estimação e o segundo em número de cães e gatos. A medicina veterinária se aprimora cada vez mais em seus métodos diagnósticos, clínicos e preventivos, levando a um aumento na expectativa de vida desses animais e associado ao aumento da longevidade dos cães está o aparecimento de diversas doenças. Dentre os sistemas mais importantes do corpo, está o sistema nervoso central e as doenças que acometem esse são importantes causas de morte em cães. Ainda não é conhecida a frequência de doenças encefálicas em cães idosos nas diferentes regiões do Brasil, assim como a distribuição das lesões encefálicas causadas por essas doenças. Esta tese aborda lesões encefálicas em cães idosos através de três artigos científicos. O primeiro artigo descreve três casos de acidente vascular encefálico em cães idosos, em decorrência de oclusão/ruptura de vasos cerebrais por trombos. Já o segundo teve como objetivo descrever dois casos de cães idosos diagnosticados através de necropsia e exame histopatológico com neoplasias intraencefálicas. O último artigo aborda de uma maneira geral as lesões encefálicas e sua distribuição de acordo com as áreas acometidas encontradas em cães idosos necropsiados no setor de patologia animal da Universidade Federal de Pelotas. Nesta tese, foram observadas diferentes lesões do sistema nervoso central de cães idosos, as quais podem causar distintas alterações comportamentais, embora não necessariamente relacionadas com a causa mortis destes animais. Estas alterações comportamentais são dificilmente identificadas pelos tutores, pois são associadas ao processo normal de envelhecimento dos cães.

Palavras-chave: necropsias; análise histopatológica; neoplasmas; acidente vascular; lesões encefálicas

Abstract

SAPIN, Carolina da Fonseca. **Clinical-Pathological Study of Behavior Changes Associated with the Central Nervous System in Dogs.** 2018. 44f. Thesis (Doctor degree in Sciences) - Programa de Pós-Graduação em Veterinária, Faculdade de Veterinária, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, 2018.

Brazil is the fourth country in the world in number of pets and the second in number of dogs and cats. Veterinary medicine is increasingly improving its diagnostic, clinical and preventive methods, leading to an increase in the life expectancy of these animals and associated with the increase in the longevity of dogs is the appearance of several diseases. Among the most important systems of the body, this central nervous system and diseases that affect this are important causes of death in dogs. It is still not known the frequency of brain diseases in elderly dogs in the different regions of Brazil, as well as the distribution of the brain lesions caused by these diseases. This thesis addresses brain lesions in elderly dogs through three scientific articles. The first article describes three cases of encephalic vascular accident in elderly dogs, due to occlusion / rupture of cerebral vessels by thrombi. The second one had the objective of describing two cases of elderly dogs diagnosed through necropsy and histopathological examination with intraencephalic neoplasias. The last article deals in a general way with the cerebral lesions and their distribution according to the affected areas found in elderly dogs necropsied in the animal pathology sector of the Federal University of Pelotas. In this thesis, different lesions of the central nervous system of elderly dogs were observed, which can cause different behavioral changes, although not necessarily related to the mortis cause of these animals. These behavioral changes are difficult to identify by tutors as they are associated with the normal aging process of dogs.

Keywords: necropsies; histopathological analysis; neoplasms; stroke; brain lesions

Lista de Figuras

Artigo 1

- Figura 1 A) Congestão e áreas pardo-enegrecidas multifocais distribuídas pela neurópila. Encéfalo do cão C. B) Áreas pardo-enegrecidas multifocais observadas na superfície de corte. Encéfalo de cão C. 21
- Figura 2 Acidente vascular encefálico. Área de malácia associada a oclusão vascular total por trombose e hemorragia. Núcleos da base do encéfalo do cão C. Aumento de 40x (H&E)..... 21

Artigo 2

- Figura 1 A e B) Encéfalo de cão idoso com assimetria por compressão, de um ependimoma caracterizado por massa pardo-acinzentada, expansiva. Nota-se ainda distensão ventricular..... 31
- Figura 2 Encéfalo de cão idoso com células cuboides com núcleos hipercrômicos e escasso citoplasma, em arranjos de pseudorrosetas. Ependimoma. Aumento 40x (H&E)..... 31
- Figura 3 A) Córtex frontal encefálico de cão idoso com foco de células arredondadas, com núcleos redondos, nucléolos proeminentes, citoplasma eosinofílico e bem delimitadas, caracterizando mesotelimoma metastático. B) Êmbolo neoplásico nos vasos da meninge. Aumento de 40x (H&E)..... 32

Artigo 3

- Figura 1 Encéfalo de cão idoso com lissencefalia focal localizada no hemisfério esquerdo e congestão acentuada dos vasos encefálicos..... 38
- Figura 2 Encéfalo de cão idoso. A) Hemorragias multifocais dispersas no encéfalo. B) Superfície de corte de encéfalo com áreas de

	hemorragias multifocais.....	38
Figura 3	Encéfalo de cão idoso com assimetria por compressão, de um ependimoma caracterizado por massa pardo-acinzentada, expansiva. Nota-se ainda distensão ventricular.....	39
Figura 4	Acúmulo de material amarelo-acastanhado (ceróide) no citoplasma neuronal de córtex encefálico de cão idoso. Aumento de 40x (H&E).....	39
Figura 5	A) Córtex frontal encefálico de cão idoso com foco de células arredondadas, com núcleos redondos, nucléolos proeminentes, citoplasma eosinofílico e bem delimitadas, caracterizando mesotelimoma metastático. B) Êmbolo neoplásico nos vasos da meninge. Aumento de 40x (H&E).....	39

Lista de Tabelas

Artigo 3

Tabela 1	Alterações histopatológicas dos encéfalos de 14 cães avaliados quanto à localização e categorias.....	36
----------	---	----

Sumário

1 Introdução.....	10
2 Artigos.....	12
2.1 Artigo 1.....	12
2.2 Artigo 2.....	22
2.3 Artigo 3.....	33
3 Considerações Finais.....	40
Referências.....	41

1 Introdução

O Brasil é o quarto país do mundo em número de animais de estimação e o segundo em número de cães e gatos (IBGE, 2013). Famílias multiespécies são cada vez mais comuns. Com isso, a medicina veterinária se aprimora cada vez mais em seus métodos diagnósticos, clínicos e preventivos, levando a um aumento na expectativa de vida desses animais e associado ao aumento da longevidade dos cães está o aparecimento de diversas doenças (LANDSBERG; HEAD, 2008) tais como os neoplasmas, acidentes vasculares, dentre outras.

Dentre os sistemas mais importantes do corpo, esta o sistema nervoso central (SNC), o qual é composto pelo encéfalo e medula espinhal que são envoltos por membranas de tecido conjuntivo denominadas meninges, as quais tem como função a proteção do SNC (ZACHARY, 2013). O encéfalo se localiza na caixa craniana e é envolto por três camadas de meninges: pia-mater, aracnoide e dura-mater. A medula espinhal situa-se no canal vertebral e é recoberta por meninge. O SNC possui a substância cinzenta e a substância branca. A substância cinzenta constitui-se de corpos de neurônios, oligodendrócitos, astrócitos e micróglia; já a branca por axônios de neurônios, oligodendrócitos, astrócitos, micróglia e células ependimárias (ZACHARY, 2013; CANTILE; YOUSSEF, 2016).

Para o correto funcionamento encefálico, é necessária uma eficiente perfusão sanguínea, para o fornecimento de oxigênio, glucose e diversos nutrientes, assim como, para remoção de dióxido de carbono, ácido láctico e outros metabólitos (WESSMANN et al., 2009). Aproximadamente 15% do débito cardíaco é recebido pelo encéfalo e é utilizado 20% do oxigênio corporal (PLATT; GAROSI, 2003). Os neurônios possuem elevada demanda de oxigênio, sendo altamente susceptíveis a hipóxia, seguido por oligodendrócitos, astrócitos e micróglia (COLLINS et al., 1989).

As doenças do sistema nervoso central são importantes causas de morte em cães. Em um estudo realizado nos Estados Unidos, essas afecções representaram 7% das causas de morte (CRAING, 2001). No estudo de Frade e colaboradores (2018) 29,38% dos cães necropsiados tinham histórico de alterações do sistema nervoso central e a principal causa dessas alterações era de origem infecciosa.

Com o processo de envelhecimento, numerosas alterações podem ocorrer como a redução na capacidade cognitiva (aprendizado, memória, percepção e consciência e tomada de decisões em resposta aos estímulos do meio ambiente); redução gradual nas funções fisiológicas (nível de atividade, metabolismo, secreção hormonal); redução da competência imunológica (predispondo a infecções e neoplasmas); alterações degenerativas em diversos sistemas (renal, auditivo, visual, músculo-esquelético, cardiovascular etc.) e alterações comportamentais (NEILSON et al., 2001; OSELLA et al., 2007). Segundo Fighera et al. (2008) as principais causas de óbito de cães idosos são o desenvolvimento de neoplasias, seguido por doenças degenerativas.

Ainda não é conhecida a frequência de doenças encefálicas em cães idosos nas diferentes regiões do Brasil, assim como a distribuição das lesões encefálicas causadas por essas doenças. Com isso, este trabalho teve como objetivo analisar as alterações anatomopatológicas dos encéfalos de cães idosos recebidos no setor de patologia da Faculdade de Veterinária da Universidade Federal de Pelotas. Os resultados serão expostos através de três artigos.

2 Artigos

2.1 Artigo 1

Aspectos anatomopatológicos de acidente vascular cerebral em cães idosos: relato de três casos

Carolina da Fonseca Sapin, Martha Bravo Cruz Piñeiro, Fernanda Dagmar Martins
Krug, Luisa Mariano Cerqueira da Silva, Márcia de Oliveira Nobre & Fabiane Borelli
Grecco

Será submetido à revista *Acta Scientiae Veterinariae*

Aspectos anatomopatológicos de acidente vascular cerebral em cães idosos: relato de três casos

Anatomopathological aspects of stroke in elderly dogs: report of three cases

Carolina da Fonseca Sapin¹, Martha Bravo Cruz Piñeiro², Fernanda Dagmar Martins Krug²,
Luisa Mariano Cerqueira da Silva¹, Cristina Gevehr Fernandes¹, Márcia de Oliveira Nobre²,
Fabiane Borelli Grecco¹

¹Departamento de Patologia Animal, Universidade Federal de Pelotas (UFPel), Pelotas, RS, Brasil. ²Departamento de Clínicas Veterinária, Universidade Federal de Pelotas (UFPel), Pelotas, RS, Brasil. CORRESPONDÊNCIA: C.F. SAPIN [carolinasapin@yahoo.com.br - TEL: + 55 (53) 3275-7473]. Avenida Eliseu Maciel s/n - Prédio 1, Campus Universitário Capão do Leão, CEP 96010-900, Pelotas, RS, Brasil.

ABSTRACT

Background: The increase in the life expectancy of dogs allows the appearance of several affections associated with advanced age. Any encephalic change due to a pathological process that compromises the blood supply is called a stroke (cerebrovascular accident). They should be a differential diagnosis for any brain condition that is acute and non-progressive. The AVE's are classified as ischemic and hemorrhagic, both forms being considered uncommon in dogs. This study aimed to describe the encephalic alterations of three elderly dogs, due to occlusion of cerebral vessels by thrombi, diagnosed by anatomopathological examination in the pathology department of the Faculty of Veterinary Medicine of the Federal University of Pelotas (UFPel) in the city of Pelotas, Rio Grande do Sul, Brazil.

Cases: *Case 1:* Dog A. A 14-year-old cocker spaniel bitch was necropsied, which had a clinical history of paraplegia for a year and had undergone euthanasia due to worsening of the

condition. At necropsy only pulmonary neoplasms and endocardiosis were observed. The organs were collected and fixed in 10% formalin. The brain was cleaved from the frontal cortex to the medulla oblongum. In the histopathological analysis of the encephalon, there was in the region of the nuclei of the base, extensive area of necrosis and hemorrhage associated with thrombi, which completely occluded the vessels. Areas of gliosis and congestive vessels were also observed. *Case 2: Dog B.* A 16-year-old, medium-sized male, who had epileptic seizures one week before death, was received for necropsy. At the macroscopic examination only the energetic congestion was observed. In the microscopic study, multifocal areas of brain and meningeal hemorrhage, associated with extensive areas of necrosis and multiple thrombi, were evidenced in the occipital cortex and colliculus. Plasmacyte encephalitis in response to necrosis and neuronal death were also observed. *Case 3: Dog C.* It was a 10-year-old, medium-sized female poodle. She presented clinical signs of inappetence, motor incoordination and excessive vocalization one month before being submitted to euthanasia by the clinician responsible. At necropsy, the brain was congested and with multifocal areas of hemorrhage distributed by the neuropila. Once cleaved on the cutting surface, there were red-black multifocal areas measuring 0.2 to 0.8 cm in diameter. At histopathological examination, in the nuclei of the base, temporal cortex and hippocampus, thrombi were observed occluding vessels associated with necrosis.

Discussion: The histopathological analyzes of the three cases studied characterized strokes resulting from multifocal thrombi and/or rupture of encephalic vessels that compromised oxygenation and caused neurological/behavioral signs in the affected animals. The dogs studied were middle aged and had lesions in the nuclei of the base, colliculus and cortex of the occipital, which are encephalic structures with greater vulnerability to hypoxia compared to the other encephalic structures. The observed lesions were found only in the brains of the dogs, leading to behavioral changes related to their orientation and attitude. Dog B also

presented compulsive walking and convulsions, which characterizes brain injury. The dogs had similar brain lesions with different time of evolution, since dog A began to have neurological changes a year ago, dog B a week ago and C a month ago. In addition, brain lesions were at different sites, which suggests the development of different clinical signs. Most of the incidence of this disease in dogs comes from necropsy of animals that died or were euthanized by the marked neurological signs of the EVA or due to illness. It can be concluded that the AVE's may have varied clinical signs, which depend on the location of the lesion. The lesions observed were in encephalic structures with great vulnerability to hypoxia. The detailed, systematic and serial post-mortem exams of the central nervous system of these dogs were a great ally for the diagnosis of stroke.

Keywords: Stroke; necrosis; thrombi; bleeding.

Descritores: Acidente vascular encefálico; necrose; trombo; hemorragia.

INTRODUÇÃO

O Acidente Vascular Encefálico (AVE) é caracterizado por qualquer alteração encefálica decorrente de um processo patológico que comprometa o suprimento sanguíneo [3,4]. Processos como esses, incluem a oclusão do lúmen por trombos ou êmbolos, ruptura, lesão ou alteração de permeabilidade da parede vascular, aumento da viscosidade sanguínea ou outras alterações [3]. São classificados em isquêmicos e hemorrágicos. Os isquêmicos comprometem o parênquima encefálico por oclusão focal ou multifocal de um vaso sanguíneo. Já os hemorrágicos são decorrentes da ruptura de vasos no parênquima encefálico [3] por malformações congênitas ou adquiridas, tumores cerebrais, coagulopatias, entre outras [8,9]. Ambas as formas são consideradas incomuns em cães, mas devido aos avanços

tecnológicos, tem apresentado diagnóstico mais frequente. Os dados sobre prevalência e incidência são escassos [3,4].

O diagnóstico deve ser inicialmente realizado pela exclusão de doenças como traumatismo, neoplasias, encefalopatias metabólicas, tóxicas, infecciosas ou inflamatórias, as quais são diagnóstico diferencial da doença [3]. Neste trabalho, são relatadas as alterações encefálicas de três cães idosos, decorrentes de oclusão de vasos cerebrais por trombos, diagnosticados pelo exame anatomopatológico no setor de Patologia da Faculdade de Veterinária da Universidade Federal de Pelotas (UFPel) na cidade de Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil.

CASOS

Caso 1. No mês de julho, recebeu-se para necropsia no setor de Patologia Animal da UFPel uma cadela cocker spaniel de 14 anos, porte médio, a qual apresentava histórico clínico de paraplegia há um ano e havia sido submetida à eutanásia devido a piora do quadro. Esta foi denominada como Cão A. Na necropsia evidenciou-se neoplasma pulmonar e endocardiose. Não foram observadas alterações significativas no encéfalo e na medula. Os órgãos foram coletados e fixados em formalina 10%. Clivou-se o encéfalo desde o córtex frontal à medula oblonga. Logo os cortes foram encaminhados para processamento, cortados em seções de 3 μ e as lâminas coradas com a técnica de hematoxilina e eosina para análise histopatológica. Na análise histopatológica do encéfalo do cão A, havia na região dos núcleos da base, extensa área de necrose e hemorragia associadas a trombos, os quais ocluía totalmente os vasos. Foram observadas ainda áreas de gliose e vasos congestos.

Caso 2. O segundo caso, denominado Cão B, tratava-se de um macho, sem raça definida de 16 anos e porte médio, o qual no mês de agosto começou a apresentar crises epiléticas uma semana antes do óbito. Logo, foi encaminhado para necropsia no setor de patologia animal da

UFPel. Ao exame macroscópico o encéfalo estava congesto. Não foram observadas alterações no restante dos órgãos. O encéfalo foi fixado em formalina 10% e posteriormente foram coletados fragmentos do córtex frontal à medula oblonga. Estes foram encaminhados para processamento de rotina para posterior análise histopatológica. No estudo microscópico, evidenciaram-se, no córtex occipital e colículo, áreas multifocais de hemorragia encefálica e meníngea, associada a extensas áreas de necrose e múltiplos trombos. Encefalite plasmocitária em resposta a necrose e morte neuronal também foram observadas.

Caso 3. O último cão estudado, denominado Cão C, tratava-se de uma fêmea poodle, de 10 anos e de porte médio. Havia começado a apresentar sinais clínicos de inapetência, incoordenação motora e vocalização excessiva um mês antes de ser submetida à eutanásia pelo clínico responsável em agosto. Ao realizar o exame macroscópico, o encéfalo apresentava-se congesto e com áreas multifocais de hemorragia distribuídas pela neuropila. Esse foi coletado e fixado em formalina 10%, assim como os demais órgãos. Durante a clivagem, na superfície de corte, havia áreas multifocais vermelho-enegrecidas que mediam de 0,2 a 0,8 cm de diâmetro. Foram coletados fragmentos do córtex frontal à medula e encaminhados para processamento de rotina para análise. Ao exame histopatológico, nos núcleos da base, córtex temporal e hipocampo, notaram-se trombos ocluindo os vasos associados à necrose.

DISCUSSÃO

As análises histopatológicas dos três casos estudados caracterizaram quadros de AVE's decorrentes de trombos multifocais e/ou ruptura de vasos encefálicos que comprometeram a oxigenação e provocaram sinais neurológicos/comportamentais nos animais afetados. Para um correto funcionamento encefálico, é necessária uma eficiente perfusão sanguínea para o fornecimento de oxigênio, glucose e diversos nutrientes, assim como, para remoção de dióxido de carbono, ácido lático e outros metabólitos [9].

Aproximadamente 15% do débito cardíaco é recebido pelo encéfalo e é utilizado 20% do oxigênio corporal [7]. Os neurônios possuem elevada demanda de oxigênio, sendo altamente susceptíveis a hipóxia, seguido por oligodendrócitos, astrócitos e micróglia [2]. Ainda as lesões apresentadas foram em estruturas encefálicas com maior vulnerabilidade à hipóxia, como nos núcleos da base, colículo e córtex do occipital [6].

Os cães aqui estudados eram idosos de porte de médio e apresentavam lesões nos núcleos da base, colículo e córtex do occipital, as quais são estruturas encefálicas com maior vulnerabilidade à hipóxia comparado as outras estruturas encefálicas [6]. Embora ainda não sejam conhecidos dados de animais com AVE quanto ao sexo, raça ou idade, é sabido que cães idosos, neonatos e pediátricos compõem um grupo suscetível a doenças neurológicas isquêmicas. Segundo a literatura, cães de pequeno porte apresentam acidentes vasculares no cerebelo e os de grande porte no tálamo e tronco encefálico [4].

Quando as lesões ocorrem no cérebro o cão pode apresentar sinais de alterações de atitude, andar compulsivo, torção e convulsões; quando acomete o cerebelo, podem ser observados tremores, ataxia e dismetria; já ao envolver o tronco encefálico notam-se depressão, paresia e sinais dos nervos cranianos [1]. As lesões observadas encontravam-se apenas no cérebro dos cães, acarretando em alterações comportamentais relacionadas à orientação e atitude destes. O cão B apresentou ainda andar compulsivo e convulsões, o que caracteriza a lesão cerebral. Os cães apresentavam lesões cerebrais semelhantes com tempo de evolução diferentes, uma vez que o cão A começou a apresentar alterações neurológicas há um ano, o cão B há uma semana e o C há um mês. Além disso, as lesões cerebrais eram em locais distintos, o que sugere o desenvolvimento de diferentes sinais clínicos.

Apesar de existirem diversos fatores de risco associados ao AVE, muitas vezes não é possível identificar a etiologia [4]. O cão A além do AVE apresentava alterações clínicas e anatomopatológicas importantes que contribuíram para o agravamento do quadro. Esse cão

não se locomovia, o que é fator predisponente para formação de trombos, devido à estase sanguínea [1]. Além disso, o animal apresentava neoplasma pulmonar e endocardiose, os quais possivelmente induziram insuficiência cardiorrespiratória e que também podem ter influenciado na consequência da trombose encefálica.

Há indícios de que a ocorrência sazonal dos AVE's isquêmicos em cães possa ser semelhante a algumas doenças em humanos, incluindo o acidente vascular encefálico [5]. Meadows & Silver (2017) em seu estudo, observaram uma maior incidência de AVE's isquêmicos durante o outono, sugerindo que uma rápida mudança das condições climáticas pode ser um gatilho para o desenvolvimento de enfermidade [5]. Os três cães aqui estudados, foram recebidos para necropsia entre os meses de julho e agosto do mesmo ano, meses os quais corresponde ao inverno no Brasil, e que são antecidos de rápidas mudanças climáticas.

Exames de imagem como tomografia computadorizada e ressonância magnética são fundamentais para o diagnóstico de certeza do AVE, uma vez que é possível distinguir as formas da doença (hemorrágica e isquêmica), definir a localização, extensão da lesão, organização e descartar diagnósticos diferenciais [3]. Porém, estes exames nem sempre são de fácil acesso, pois são de alto custo e existem apenas em grandes centros urbanos. Dessa forma, muitos animais que desenvolveram AVE não são diagnosticados em vida. A maior parte dos dados de incidência desta doença em cães é proveniente de necropsia de animais que morreram ou foram eutanasiados pelos acentuados sinais neurológicos do AVE ou por doença decorrente [3,4].

Pode se concluir que os AVE's podem ter sinais clínicos variados, os quais dependem da localização da lesão. As lesões observadas foram em estruturas encefálicas com grande vulnerabilidade à hipóxia. Os exames post mortem detalhados, sistemáticos e seriados do sistema nervoso central desses cães, foram um grande aliado para o diagnóstico de AVE.

Referências Bibliográficas

1. **Cantile C. & Youssef S. 2016.** Nervous System. In: Jubb, Kennedy, and Palmer's. *Pathology of Domestic Animals*. 6th Elsevier, St. Louis. pp.250-406.
2. **Collins R., Dobkin B.H. & Choi D.W. 1989.** Selective Vulnerability of the Brain: New Insights into the Pathophysiology of Stroke. *Annals of Internal Medicine*, 110(12):992-1000.
3. **Garosi L.S. 2010.** Cerebrovascular disease in dogs and cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 40:65-79.
4. **Garosi L.S. & McConnell J.F. 2005.** Ischaemic stroke in dogs and human: a comparative review. *Journal of Small Animal Practice*, 46:521-529.
5. **Meadows K.L. & Silver G.M. 2017.** The Effects of Various Weather Conditions as a Potential Ischemic Stroke Trigger in Dogs. *Veterinary Sciences*, 4:1-12.
6. **Panarello G.L., Dewey C.W., Barone G. & Stefanacci J.D.. 2004.** Magnetic resonance imaging of two suspected cases of global brain ischemia. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 14(4):269-277.
7. **Platt S. & Garosi L. 2003.** Canine cerebrovascular disease: do dogs have strokes? *Journal of the American Animal Hospital Association*, 39(4):337-342.
8. **Tidwell A.S. & Robertson I.D. 2011.** Magnetic Resonance Imaging of Normal and Abnormal Brain Perfusion. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 52:2-S71.
9. **Wessmann A., Chandler K. & Garosi L. 2009.** Ischaemic and haemorrhagic stroke in the dog. *The Veterinary Journal*, 180(3):290-303.

Legendas das figuras

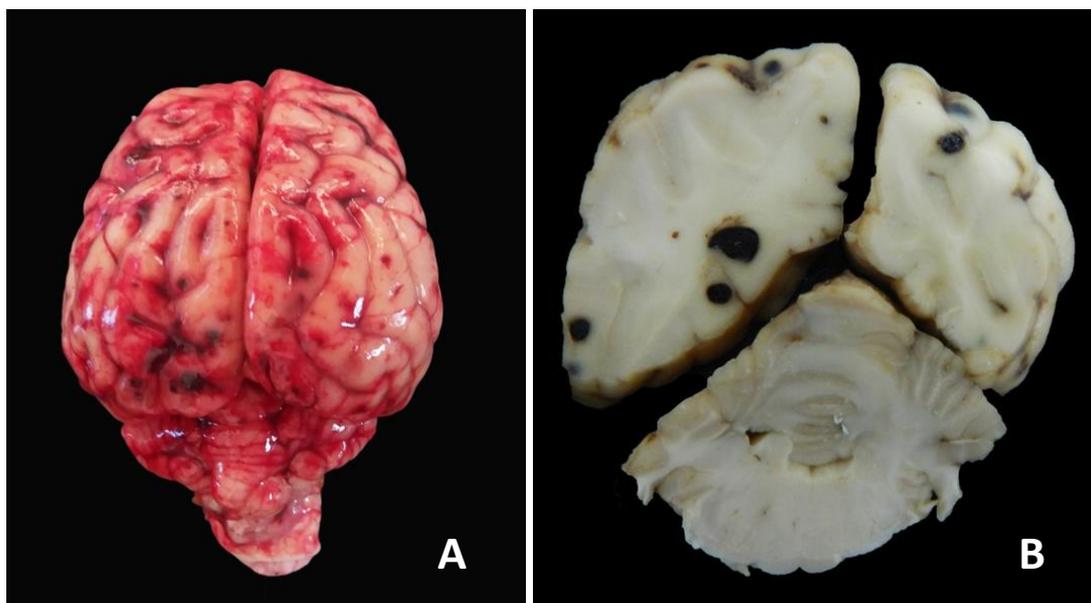


Figura 1. A) Congestão e áreas pardo-enebrecidas multifocais distribuídas pela neurópila. Encéfalo do cão C. B) Áreas pardo-enebrecidas multifocais observadas na superfície de corte. Encéfalo de cão C.

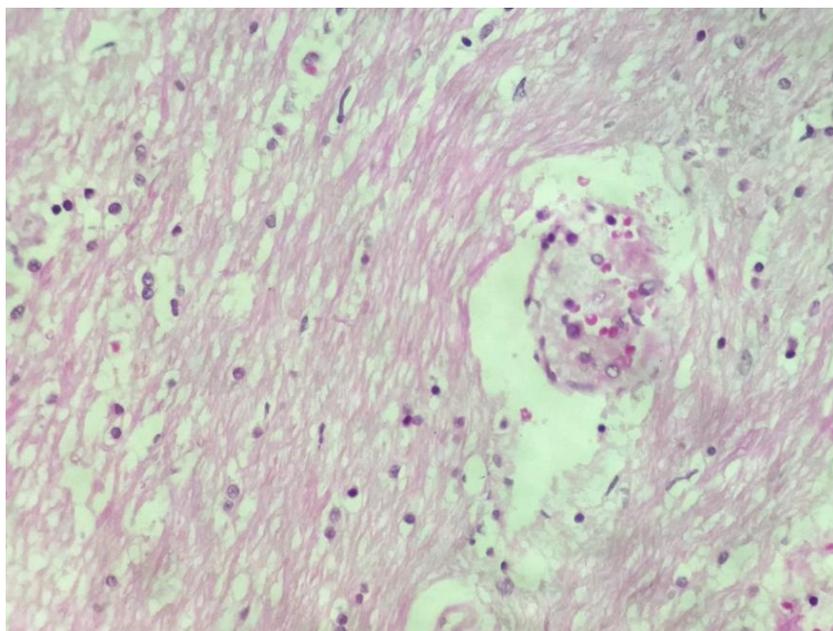


Figura 2. Acidente vascular encefálico. Área de malácia associada a oclusão vascular total por trombose e hemorragia. Núcleos da base do encéfalo do cão C. Aumento de 40x (H&E)

2.2 Artigo 2

Neoplasmas encefálicos em cães idosos

Carolina da Fonseca Sapin, Cristina Gevehr Fernandes, Márcia de Oliveira Nobre &
Fabiane Borelli Grecco

Publicado na revista Acta Scientiae Veterinariae

Neoplasmas encefálicos em cães idosos

Brain neoplasms in elderly dogs

Carolina da Fonseca Sapin¹, Cristina Gevehr Fernandes¹, Márcia de Oliveira Nobre², Fabiane Borelli Grecco¹

¹Departamento de Patologia Animal, Universidade Federal de Pelotas (UFPel), Pelotas, RS, Brasil. ²Departamento de Clínicas Veterinária, Universidade Federal de Pelotas (UFPel), Pelotas, RS, Brasil. CORRESPONDÊNCIA: C.F. SAPIN [carolinasapin@yahoo.com.br - TEL: + 55 (53) 3275-7473]. Avenida Eliseu Maciel s/n - Prédio 1, Campus Universitário Capão do Leão, CEP 96010-900, Pelotas, RS, Brasil.

ABSTRACT

Background: The prevalence of intracranial neoplasms in dogs represents 2.1 to 4% of the cases. Brain tumors may be primary or metastatic. The objective of this study was to describe two cases of intra encephalic neoplasia in elderly dogs received for necropsy by the Veterinary Oncology Service in the Federal University of Pelotas.

Cases: *Case 1:* A 12 years old female canine, without breed and medium size, was received for necropsy. The animal has had behavioral changes. Macroscopic examination of the encephalus revealed asymmetry and congestion. The organs were collected and fixed in 10% formalin. In the brain cleavage we noticed an extensive brown-gray mass with reddish areas, expansive, moderately demarcated, soft to cut and discrete hydrocephalus. Serial fragments of the brain and fragments of the organs were sent for processing. The slides were stained with the hematoxylin and eosin technique for histopathological analysis. At the microscopic examination, cuboidal cells were observed in the encephalus sometimes in acinar

arrangements, of extensive and very limited pattern, diagnosed as ependymoma. *Case 2:* It is a 15 years old, female poodle dog, with several tumors. During necropsy multiple subcutaneous nodules, mesentery, intestinal serosa, stomach and liver were noticed. At the cut these were firm and whitish. No macroscopic changes were observed in the other organs. Fragments of organs and brain were collected and a serial section of the encephalus was performed for further processing and histological analysis. In the histopathological analysis the masses were constituted by proliferation of sometimes rounded cells, elongated, with rounded nuclei and eosinophilic cytoplasm, allowing the diagnosis of mesothelioma. The same cell pattern was observed in other organs. In the frontal cortex of the encephalus there were small foci of cells similar to those observed in the mesentery, as well as metastatic emboli in the meningeal and encephalic vessels, characterizing the diagnosis of metastatic mesothelioma.

Discussion: Neoplasms of the central nervous system may be primary or metastatic. The ependymoma observed in case 1 was only diagnosed after visualization of the encephalic mass during necropsy, pointing to the importance of postmortem examination. Brain neoplasms in dogs occur with a frequency and variety similar to that of humans. Most of these are found in older dogs, and 95% of those affected are over five years of age. One situation that may occur in ependymomas is the development of obstructive hydrocephalus by the expansion of the neoplasm into the ventricular system. The animal studied in case 1 presented behavioral changes for weeks before death, and at necropsy ventricular dilation was evidenced, suggesting that hydrocephalus had occurred and the behavioral changes due to tumor localization. Metastatic brain neoplasms occur due to the hematogenous spread of many tumors. The species in which the metastatic neoplasms are most commonly described is the canine. Metastases of mesotheliomas in the central nervous system are rare, which reinforces the need for a thorough postmortem examination, as evidenced in the second case

of this study, since the animal did not manifest clinically signs of neurological involvement and the metastasis was only identified microscopically by serial cuts of the encephalon. It can be concluded that detailed, systematic and serial post-mortem examination of the central nervous system should be part of the diagnostic routine even if no clinical neurological signs are evident. The reports presented here are of importance since they are considered rare diagnoses of primary and metastatic brain tumors.

Keywords: Ependymoma; mesothelioma; primary neoplasms; metastatic neoplasms.

Descritores: Ependimoma; mesotelioma; neoplasmas primários; neoplasmas metastáticos.

INTRODUÇÃO

O Brasil é o quarto país do mundo em número de animais de estimação e o segundo em número de cães e gatos [1]. Famílias multiespécies são cada vez mais comuns. Com isso, a medicina veterinária se aprimora cada vez mais em seus métodos diagnósticos, clínicos e preventivos, levando a um aumento na expectativa de vida desses animais e associado ao aumento da longevidade dos cães está o aparecimento de doenças crônicas, tais como os neoplasmas [2].

A incidência de neoplasmas em cães é alta, no entanto, a prevalência de neoplasmas intracranianos em cães representa 2,1 a 4% dos casos [3]. Os tumores encefálicos podem ser primários ou metastáticos. A metástase de tumores primários encefálicos para outros órgãos é rara [4]. Os neoplasmas encefálicos acometem principalmente a região tálamo-cortical [5], podendo acometer mais de uma região simultaneamente [6]. Os sinais clínicos neurológicos são dependentes da localização, crescimento e tamanho do neoplasma e estão associados ao edema, necrose, inflamação, invasão e compressão dos tecidos [5].

Quando os tumores ocorrem no cérebro o cão pode apresentar sinais de alterações de atitude, andar compulsivo, torção e convulsões; quando acomete o cerebelo, podem ser observados tremores, ataxia e dismetria; já ao envolver o tronco encefálico notam-se depressão, paresia e sinais dos nervos cranianos [7]. Por vezes sinais clínicos podem não ser evidentes. Neste trabalho objetivou-se descrever dois casos de neoplasmas intraencefálicos em cães idosos recebidos para necropsia pelo Serviço de Oncologia Veterinária-Patologia (SOVet-Patologia) da Universidade Federal de Pelotas.

CASOS

Caso 1. Foi recebido para necropsia no Serviço de Oncologia Veterinária-Patologia (SoVet), uma fêmea canina de 12 anos, sem raça definida (SRD) e porte médio. O animal apresentou por semanas antes da morte, alterações comportamentais de desorientação e sócio-ambiental. Ao exame macroscópico foram observadas alterações evidentes apenas no encéfalo, onde notou-se assimetria e congestão (figuras 1 A e B). Os órgãos foram coletados e fixados em formalina 10%. Foi realizada a clivagem encefálica, onde se notou extensa massa pardo-acinzentada com áreas avermelhadas, expansiva, moderadamente demarcada e macia ao corte. Notava-se discreta hidrocefalia. Foram encaminhados para processamento fragmentos do córtex frontal, núcleos da base, tálamo, córtex parietal, córtex temporal, hipocampo, colículos rostrais, mediais e caudais, córtex occipital, tronco encefálico, cerebelo e medula oblonga. Posteriormente foram cortados em secções de 3 μ e as lâminas coradas com a técnica de hematoxilina e eosina para análise histopatológica. Ao realizar o exame microscópico do encéfalo se observou células cuboides por vezes em arranjos acinares (pseudorosetas), de padrão extensivo e bem limitado, diagnosticado como ependimoma (figura 2). Não foram evidenciadas alterações histopatológicas nos demais órgãos.

Caso 2. Chegou ao SoVet patologia um cadáver para necropsia de uma cadela poodle, de 15 anos, com diversas tumorações e histórico de sinais clínicos de doença renal. Durante a

necropsia notaram-se múltiplos nódulos subcutâneos firmes e móveis. Nódulos também foram observados no mesentério, serosa intestinal, estômago e fígado. Ao corte esses eram firmes e esbranquiçados. Não foram observadas alterações macroscópicas nos demais órgãos. Coletaram-se fragmentos dos órgãos e do encéfalo, os quais foram fixados em formalina 10%. O encéfalo foi clivado e foram coletados fragmentos do córtex frontal, núcleos da base, tálamo, córtex parietal, córtex temporal, hipocampo, colículos rostrais, mediais e caudais, córtex occipital, tronco encefálico, cerebelo e medula oblonga para posterior processamento e análise microscópica.

Na análise histopatológica haviam massas bem vascularizadas, com focos centrais de necrose. No mesentério as massas eram constituídas por proliferação de células arredondadas por vezes, alongadas, com pouca adesão entre si. Os núcleos eram arredondados com nucléolos evidentes e citoplasma eosinofílico, permitindo o diagnóstico de mesotelioma. O mesmo padrão de células foi observado no fígado, pulmões, rins, subcutâneo e tecido muscular. No córtex frontal do encéfalo evidenciaram-se pequenos focos de células arredondadas, com núcleos redondos e nucléolos proeminentes, citoplasma eosinofílico e bem delimitadas (figura 3A), assim como êmbolos metastáticos nos vasos da meninge (figura 3B) e encefálicos, caracterizando o diagnóstico de mesotelioma metastático.

DISCUSSÃO

Neoplasmas do sistema nervoso central podem ser primários (originários do tecido nervoso) ou metastáticos (metástases ou por infiltração de estruturas adjacentes) [3,5,8]. Os neoplasmas encefálicos primários mais comuns em cães são os meningiomas, gliomas e tumores neuroepiteliais [9,10]. O ependimoma observado no caso 1 apenas foi diagnosticado após a visualização da massa encefálica durante a necropsia, evidenciando a importância do exame post mortem, especialmente quando o animal apresenta sinais neurológicos, embora o diagnóstico definitivo dos neoplasmas intraencefálicos seja através do exame histopatológico

[3,11]. Ependimomas são raros, representando 3% dos tumores que acometem o sistema nervoso central [3]. A idade média dos cães afetados por esse tumor varia de 6 a 12 anos e geralmente acomete braquicefálicos [5,10]. As neoplasias encefálicas em cães ocorrem com uma frequência e variedade similar a dos humanos. Grande parte destas são encontradas em cães mais velhos, sendo que 95% dos acometidos possuem mais de cinco anos de idade [3,9]. A fêmea do presente relato era uma SRD sem fenótipo braquicefálico e tinha 12 anos de idade.

Uma situação que pode ocorrer em ependimomas é o desenvolvimento de hidrocefalia obstrutiva, uma vez que o neoplasma pode se estender para o interior do sistema ventricular [10,11]. Neste estudo, o cão apresentou por semanas antes da morte, alterações comportamentais de desorientação e sócio-ambiental, e também obsevou-se durante a clivagem dilatação ventricular, sugerindo que houvesse ocorrido hidrocefalia e o desenvolvimento das alterações comportamentais em decorrência da localização do tumor.

Os neoplasmas encefálicos metastáticos ocorrem devido a disseminação hematogena de muitos tumores sendo os mais comuns os hemangiossarcomas, linfossarcomas e carcinomas metastáticos. Esses neoplasmas ocorrem com maior frequência em relação aos primários de sistema nervoso central [4]. A espécie em que os neoplasmas metastáticos são mais comumente descritas são os cães [9]. Os mesoteliomas são tumores de ocorrência rara e se originam de células mesodérmicas da membrana serosa da pleura, do peritônio, do pericárdio e da túnica vaginal do testículo [9,12]. Metástases desses neoplasmas no sistema nervoso central são raras [3], o que reforça a necessidade de um exame post mortem minucioso, como o evidenciado no segundo caso deste estudo, uma vez que o animal não manifestava clinicamente sinais de envolvimento neurológico, não foram evidenciadas alterações macroscópicas encefálicas e microscopicamente a metástase foi identificada por

cortes seriados do encéfalo. Os sinais clínicos de doença renal descritos no histórico, estavam associados à presença de metástase renal do mesotelioma.

Pode se concluir que o exame post mortem detalhado, sistemático e seriado do sistema nervoso central deve fazer parte da rotina diagnóstica mesmo que não sejam evidenciados sinais clínicos neurológicos, uma vez que em ambos os casos aqui descritos, esse exame foi fundamental para o diagnóstico definitivo dos neoplasmas. Os relatos aqui apresentados revestem-se de importância uma vez que são considerados diagnósticos raros de tumores encefálicos primários e metastáticos.

Referências Bibliográficas

- 1. IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. 2013.** *Censo demográfico de 2013.*
- 2. Landsberg G.M. & Head E. 2008.** Senilidade e seus efeitos sobre o comportamento. In: HOSKINS, J.D. *Geriatrics e Gerontologia do Cão e Gato.* 2th edn. São Paulo: Roca, pp.33-48.
- 3. Higgins R.F., Bollen A.W., Dickinson P.J. & Sisó-Llonch S. 2017.** Tumors of the Nervous System. In: Meuten D.J. *Tumors in domestic animals.* 5th edn. Iowa: John Wiley & Sons Inc, cap. 19, pp.834-891.
- 4. Oliveira H.E.V., Marcasso R.A. & Arias M.V.B. 2016.** Doenças cerebrais do cão idoso. *Medvop - Revista Científica de Medicina Veterinária - Pequenos Animais e Animais de Estimação.* 12(45):1-15.
- 5. Da Costa R. C. 2009.** Neoplasia do Sistema Nervoso. In: Daleck C. R; Nardi A. B; Rodaski S. *Oncologia em cães e gatos.* 1^ath edn. São Paulo: Rocca, pp. 412-435.

- 6. Snyder J.M., Shofer F.S., Van Winkle T.J. & Massicotte C. 2006.** Canine intracranial primary neoplasia: 173 cases (1986-2003). *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 20(3):669-675.
- 7. Cantile C. & Youssef S. 2016.** Nervous System. In: Jubb, Kennedy, and Palmer's. *Pathology of Domestic Animals*. 6th edn. pp.250-406.
- 8. O'brien D.P.O. & Coates J.R. 2010.** Brain disease. In: Ettinger S.J. & Feldman E.C., *Veterinary Internal Medicine*. 7th edn. Elsevier Mosby, Philadelphia. pp.668-725.
- 9. Zachary J. F. 2013.** Sistema Nervoso. In: McGavin M.D. & Zachary J.F. *Bases da patologia veterinária*. 2th edn. pp.774-873.
- 10. Silva P.D.G., Nardotto J.R.B., Filgueiras R.R. & Mortari A.C. 2014.** Neoplasias intracranianas primárias em cães. *Medvep - Revista Científica de Medicina Veterinária - Pequenos Animais e Animais de Estimação*, 12(40):182-188.
- 11. Chaves R.O., Feranti J.P.S., Copat B., Ripplinger A., França R.T., Kommers G.D., Figuera R.A. & Mazzanti A. 2018.** Neoplasias encefálicas em 40 cães: aspectos clínico-epidemiológicos e patológicos. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 38(4)734-740.
- 12. Carter D., True L. & Otis C.N. 2007.** Serous membranes, In: Mills S.E. *Histology for Pathologists*. 3th edn. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. pp.547-562.

Legendas das figuras

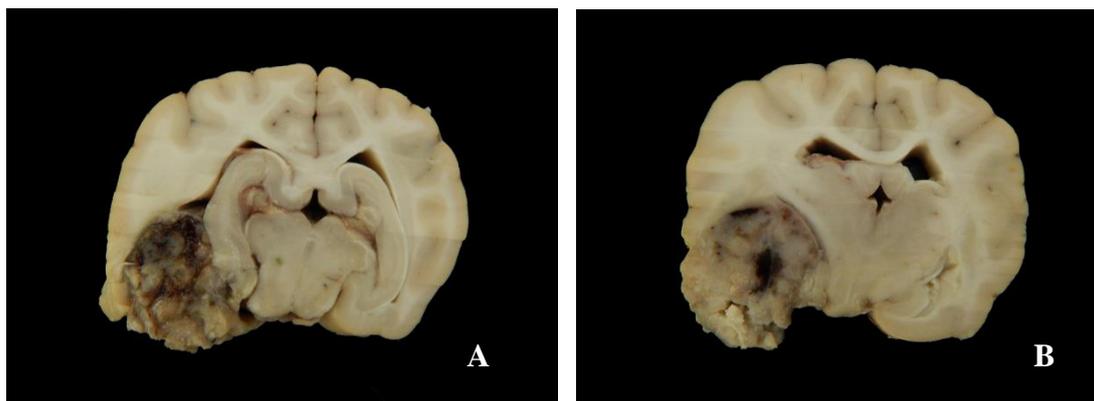


Figura 1. A e B) Encéfalo de cão idoso com assimetria por compressão, de um ependimoma caracterizado por massa pardo-acinzentada, expansiva. Nota-se ainda distensão ventricular.

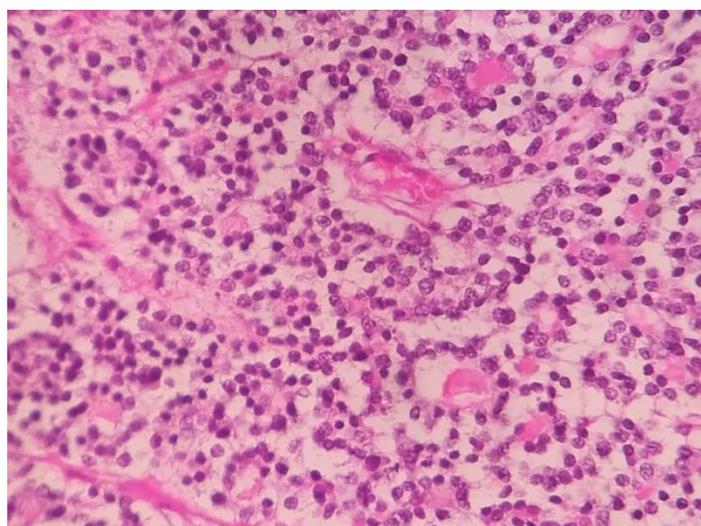


Figura 2. Encéfalo de cão idoso com células cuboides com núcleos hiper-crômicos e escasso citoplasma, em arranjos de pseudorrosetas. Ependimoma. Aumento 40x (H&E).

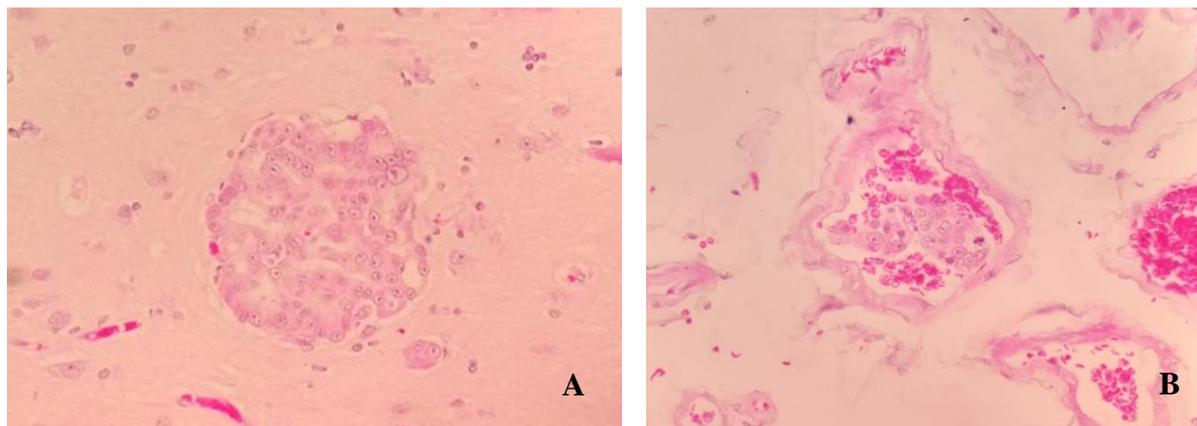


Figura 3. A) Córtex frontal encefálico de cão idoso com foco de células arredondadas, com núcleos redondos, nucléolos proeminentes, citoplasma eosinofílico e bem delimitadas, caracterizando mesotelioma metastático. B) Êmbolo neoplásico nos vasos da meninge. Aumento de 40x (H&E).

2.3 Artigo 3

Alterações Anatomopatológicas em Encéfalos de Cães Idosos

Carolina da Fonseca Sapin, Márcia de Oliveira Nobre, Cristina Gevehr Fernandes &
Fabiane Borelli Grecco

Será submetido à revista Pesquisa Veterinária Brasileira

ALTERAÇÕES ANATOMOPATOLÓGICAS EM ENCÉFALOS DE CÃES IDOSOS

Carolina F. Sapin^{2*}, Márcia O. Nobre³, Cristina G. Fernandes² e Fabiane B. Grecco²

ABSTRACT.- Sapin C.F.², Nobre M.O.³, Fernandes C.G.², Grecco F.B.². 2018. **[Anatomopathological changes in old dog's brains.]** Alterações anatomopatológicas em encéfalos de cães idosos. *Pesquisa Veterinária Brasileira* 00(0):00-00. Departamento de Patologia Animal, Universidade Federal de Pelotas, Avenida Eliseu Maciel s/n - Prédio 1, Campus Universitário Capão do Leão, Pelotas, RS 96010-900, Brasil. E-mail: carolinasapin@yahoo.com.br

With the aging of dogs several disorders have been reported. According to studies, the main causes of death of elderly dogs are the development of neoplasias, followed by degenerative diseases. The aim of the present study was to describe the encephalic changes observed in the macro and microscopic evaluation of elderly dogs, received for necropsy in the veterinary pathology sector in the Universidade Federal de Pelotas. Necropsies of dogs older (than seven years) were performed and clinical data were recorded. Organ fragments and encephalon were collected, which were fixed in 10% formalin. Sections of the frontal cortex, nuclei of the base, thalamus, parietal cortex, temporal cortex, hippocampus, colliculi, occipital cortex, brain stem, cerebellum and medulla oblongum for histological slides were cleaved. Microscopically, brain lesions were grouped into four categories: degenerative and/or necrotic changes; circulatory changes; inflammatory changes; and others. There were 14 elderly animals. The gross macroscopic changes observed were focal lissencephaly (1/14), presence of hemorrhages (1/14) and brain asymmetry and discrete hydrocephalus, associated with neoplasm (1/14). In the histopathological analysis, degenerative/necrotic changes included neuronal death, which was present in all cases to different degrees. Among the inflammatory alterations, there were perivascular cuffs (5/14) and non-suppurative encephalitis (6/14). As to the circulatory changes, the congestion was the most frequent microscopic alteration, observed in six cases. Focal hemorrhages (4/14) to multifocal and thrombi (2/14) were also observed. Among the most common organic changes are primary or metastatic neoplasms. A case of ependymoma located in the nuclei of the base, thalamus and temporal cortex was diagnosed. Metastatic neoplastic plague of mesothelioma was still observed in the frontal cortex. The case of lissencephaly had only neuronal rarefaction in the affected area. Any brain change that compromises blood supply is described as cerebrovascular disease. Among the cases is cerebrovascular accident which presents acute, focal and non-progressive neurological signs and was observed in two cases in this study in the region of the nuclei of the base, colliculi and occipital cortex. The prevalent lesion was neuronal death to varying degrees.

INDEX TERMS: brain lesions, aging, lissencephaly, neuronal death.

¹ Recebido em

Aceito para publicação em

² Departamento de Patologia Animal, Universidade Federal de Pelotas (UFPEL), Avenida Eliseu Maciel sem número, Campus Universitário, Capão do Leão, RS 96010-900, Brasil. *Autor para correspondência: carolinasapin@yahoo.com.br.

³ Hospital de Clínicas Veterinária, Universidade Federal de Pelotas (UFPEL), Avenida Eliseu Maciel sem número, Campus Universitário, Capão do Leão, RS 96010-900, Brasil.

RESUMO.- Com o envelhecimento dos cães diversas afecções tem sido relatadas. Segundo estudos, as principais causas de óbito de cães idosos são o desenvolvimento de neoplasias, seguido por doenças degenerativas. Este estudo teve como objetivo descrever as alterações encefálicas observadas na avaliação macro e microscópica de cães idosos, recebidos para necropsia no setor de patologia veterinária da Universidade Federal de Pelotas. Foram realizadas necropsias de cães com idade superior a sete anos e anotados os dados clínicos. Coletou-se fragmentos de órgãos e o encéfalo, os quais foram fixados em formalina 10%. Clivaram-se cortes do córtex frontal, núcleos da base e tálamo, córtex parietal, córtex temporal, hipocampo, colículos, córtex occipital, tronco encefálico, cerebelo e medula oblonga para confecção de lâminas histológicas. Microscopicamente, as lesões encefálicas foram agrupadas em quatro categorias: alterações degenerativas e/ou necróticas; alterações circulatórias; alterações inflamatórias; e outras. Totalizaram 14 animais idosos. As alterações macroscópicas encefálicas observadas foram lissencefalia focal (1/14), presença de hemorragias (1/14) e assimetria encefálica e hidrocefalia discreta, associadas à neoplasma (1/14). Na análise histopatológica, as alterações degenerativas/necróticas englobaram a morte neuronal, a qual estava presente em todos os casos em diferentes graus. Dentre as alterações inflamatórias, notou-se manguitos perivascularares (5/14) e encefalite não supurativa (6/14). Quanto às alterações circulatórias, a congestão foi a alteração microscópica mais frequente, observada em seis casos. Observaram-se ainda, hemorragias (4/14) focais a multifocais e trombos (2/14). Dentre as alterações orgânicas mais comuns estão às neoplasias primárias ou metastáticas. Foi diagnosticado um caso de

ependimoma localizado nos núcleos da base, tálamos e córtex temporal. Ainda foi observado êmbolo neoplásico metastático de mesotelioma no córtex frontal. O caso de lissencefalia apresentava apenas rarefação neuronal na área acometida. Qualquer alteração encefálica que comprometa o suprimento sanguíneo é descrita como doença cerebrovascular. Dentre está o acidente vascular encefálico o qual apresenta sinais neurológicos agudos, focais e não progressivos, e foi observado em dois casos neste estudo na região dos núcleos da base, colículos e córtex occipital. A lesão prevalente foi a morte neuronal em diversos graus.

Palavras-chave: lesões encefálicas; envelhecimento; lissencefalia; morte neuronal.

Introdução

A evolução da medicina veterinária quanto à prevenção, diagnóstico e tratamento de diversas afecções, possibilitou o aumento na expectativa de vida dos cães e, conseqüentemente, o aparecimento de diversas afecções associadas à idade avançada (LANDESBURG et al., 2008). O envelhecimento é um processo que ocorre desde o nascimento até a morte (SHEFFY & WILLIAMS, 1981) e representa um processo biológico complexo caracterizado por uma alteração progressiva de tecidos e células associada a uma perda gradual de capacidade adaptativa. Fatores ambientais e exposição a fatores estressantes determinam a velocidade deste processo (OSELLA et al., 2007).

Numerosas alterações podem ocorrer com o processo de envelhecimento, como a redução na capacidade cognitiva (aprendizado, memória, percepção e consciência e tomada de decisões em resposta aos estímulos do meio ambiente); redução gradual nas funções fisiológicas (nível de atividade, metabolismo, secreção hormonal); redução da competência imunológica (predispondo a infecções e neoplasmas); alterações degenerativas em diversos sistemas (renal, auditivo, visual, músculo-esquelético, cardiovascular etc.) e alterações comportamentais (NEILSON et al., 2001; OSELLA et al., 2007). Segundo Figuera et al. (2008) as principais causas de óbito de cães idosos são o desenvolvimento de neoplasias, seguido por doenças degenerativas.

Quando as lesões ocorrem no cérebro o cão pode apresentar sinais de alterações de atitude, andar compulsivo, torção e convulsões; quando acomete o cerebelo, podem ser observados tremores, ataxia e dismetria; já ao envolver o tronco encefálico notam-se depressão, paresia e sinais dos nervos cranianos (CANTILE & YOUSSEF, 2016).

Neoplasmas do sistema nervoso central podem ser primários (originários do tecido nervoso) ou metastáticos (metástases ou por infiltração de estruturas -adjacentes) (COSTA, 2009; O'BRIEN & COATS, 2010; HIGGINS et al., 2017). Os sinais clínicos neurológicos são dependentes da localização, tamanho e crescimento do neoplasma (COSTA, 2009). Os neoplasmas primários mais comuns são os meningiomas, astrocitomas, oligodendromas, oligoastrocitomas e tumores do plexo coroide (OLIVEIRA et al., 2016). Já os metastáticos mais comuns são os hemangiossarcomas, linfossarcomas, carcinomas metastáticos e carcinomas mamários. Os neoplasmas metastáticos ocorrem com maior frequência em relação aos primários de sistema nervoso central. A metástase de tumores primários encefálicos para outros órgãos é rara (OLIVEIRA et al., 2016).

Dessa forma, este estudo tem como objetivo descrever as alterações encefálicas observadas na avaliação macro e microscópica de cães idosos, recebidos para necropsia no setor de patologia da faculdade de veterinária da Universidade Federal de Pelotas (UFPel).

Materiais e métodos

Necropsias

Foram realizadas necropsias de cães idosos (com idade superior a sete anos) recebidos na rotina dos serviços de patologia do departamento de patologia animal da Faculdade de Veterinária – UFPel. Eram anotados os dados de histórico clínico, idade, sexo e raça. Era realizada a avaliação macroscópica do cadáver e coletados fragmentos dos órgãos das cavidades abdominal e torácica e encéfalo e fixados em formalina tamponada 10%.

Clivagem encefálica

No processo de clivagem eram realizados cortes do córtex frontal, núcleos da base, tálamo, córtex parietal, córtex temporal, hipocampo, colículos rostrais, mediais e caudais, córtex occipital, tronco encefálico, cerebelo e medula oblonga, processados, cortados em seções de 3µ e corados rotineiramente pela técnica de hematoxilina-eosina.

Análise histopatológica encefálica

As alterações encontradas foram identificadas quanto à localização no sistema nervoso, ressaltando que um cão poderia apresentar mais de uma lesão encefálica. Estas lesões foram agrupadas em quatro categorias: alterações degenerativas e/ou necróticas; alterações circulatórias; alterações inflamatórias; e outras. Dentro de cada categoria foram classificadas de acordo com a lesão histológica predominante. Nas alterações degenerativas/necróticas estavam degeneração neuronal, morte neuronal, malácia, acúmulo intracitoplasmático

de ceroide e rarefação neuronal. Dentre as alterações inflamatórias estavam manguitos perivasculares e encefalite não supurativa. Quanto às alterações vasculares estavam hemorragia, congestão e trombose. Foram englobadas em outras alterações, a presença de neoplasias primárias e metastáticas, gliose/satelitose e presença de êmbolos neoplásicos.

Resultados e discussão

Necropsias

Foram recebidos para necropsia 14 animais idosos, com idades que variavam entre oito e 15 anos. Destes, cinco não possuíam raça definida e nove havia determinação da raça (quatro poodles, um golden retriever, um chowchow, um boxer, um cocker e um daschund). Quanto ao sexo, 11 eram fêmeas e três machos.

As alterações macroscópicas encefálicas observadas foram lissencefalia focal (1/14) (Figura 1); presença de hemorragias (1/14) (Figura 2A e B); e assimetria encefálica e hidrocefalia discreta, associadas à neoplasma (1/14) (Figura 3).

Clivagem encefálica

Foram confeccionadas em média 12 lâminas de cada encéfalo clivado, coletando fragmentos do córtex cerebral, núcleos da base, tálamo, córtex parietal, córtex temporal, hipocampo, colículos, córtex occipital, tronco encefálico, cerebelo e medula oblonga.

Análise histopatológica encefálica

As alterações histopatológicas quanto a suas categorias e localizações estão descritas no quadro 1. Na análise histopatológica dos cortes encefálicos, as alterações degenerativas/necróticas englobaram a morte neuronal, a qual estava presente em todos os casos, na sua maioria de forma discreta a moderada, por vezes associada a acúmulo de substância amarelo-acastanhado (ceroide) (2/14 casos) (Figura 4) no citoplasma neuronal. Degeneração/malácia (5/14) e rarefação neuronal (2/14) também foram observadas.

Quadro 1 – Alterações histopatológicas dos encéfalos de 14 cães avaliados quanto à localização e categorias.

Alterações	CF	NB	TL	CP	CT	HP	CL	CO	TE	CB	MD
<i>Alterações</i>											
<i>degenerativas/necróticas</i>											
Degeneração/morte neuronal	10	5	6	6	4	1	1	4	-	2	1
Malácia	-	1	1	-	1	1	1	2	-	-	-
Ceroide	-	-	-	2	-	-	-	2	-	2	1
Rarefação neuronal	-	-	1	1	-	-	1	-	-	-	-
<i>Alterações inflamatórias</i>											
Manguitos perivasculares	3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Meningoencefalite não supurativa	1	5	2	1	2	-	1	2	-	1	1
<i>Alterações circulatórias</i>											
Hemorragia	3	4	3	5	3	1	3	1	3	5	2
Congestão	8	3	3	3	-	1	-	4	-	2	-
Trombose	-	1	-	-	-	-	1	1	-	-	-
<i>Outras</i>											
Neoplasias primárias	-	1	1	-	1	-	-	-	-	-	-
Neoplasias metastáticas	1	1	-	1	-	-	-	-	-	-	-
Gliose/Satelitose	9	1	3	3	5	2	1	4	-	1	1
Êmbolos neoplásicos	1	-	-	1	-	-	-	1	-	-	-

CF – Córtex frontal; NB – Núcleos da base; TL – Tálamo; CP – Córtex parietal; CT- Córtex temporal; HP – Hipocampo; CL – Colículos; CO – Córtex occipital; TE – Tronco encefálico; CB – Cerebelo; MD – Medula.

Dentre as alterações inflamatórias, notou-se manguitos perivasculares (5/14) e encefalite não supurativa (6/14). Quanto às alterações circulatórias, a congestão foi a alteração microscópica mais frequente, observada em seis casos. Observaram-se ainda, hemorragias (4/14) focais a multifocais e trombos (2/14).

Nas alterações agrupadas como outras, estão a gliose/satelitose(11/14). Dentre as alterações orgânicas mais comuns que podem ocorrer em cães no passar dos anos, estão às neoplasias primárias ou metastáticas. Neste estudo, foi diagnosticado um caso de neoplasma primário encefálico, sendo caracterizado por padrão extensivo e bem delimitado constituído por células cuboides, por vezes em arranjos acinares, diagnosticado como ependimoma. Este localizava-se nos núcleos da base, tálamos e córtex temporal. Este neoplasma estava associado a uma discreta hidrocefalia e assimetria encefálica. Ependimomas são tumores que se originam das células ependimárias. São relativamente raros e ocorrem de forma esporádica em cães, geralmente de idade

superior a oito anos. São caracterizados pelo seu crescimento lento, com massa expansiva, principalmente no ventrículo lateral ou menos frequentemente no terceiro e quarto ventrículos (HIGGINS et al., 2017). A cadela estudada era sem raça definida e tinha 12 anos. Apresentava alterações comportamentais de desorientação e alteração sócio-ambiental, as quais iniciaram há alguns meses. Estas possivelmente estavam associadas a localização do neoplasma no sistema nervoso.

Quanto ao neoplasma metastático, este foi observado apenas no estudo histopatológico encefálico, onde evidenciaram-se pequenos focos de células arredondadas, com núcleos redondos e nucléolos proeminentes e citoplasma eosinofílico e bem delimitadas, assim como êmbolos metastáticos nos vasos da meninge e encefálicos, caracterizando o diagnóstico de mesotelioma metastático (Figura 5). Tratava-se de uma cadela poodle de 15 anos, que vinha apresentando sinais sistêmicos de insuficiência renal. Apesar do envolvimento encefálico, não havia descrição de alterações comportamentais no histórico clínico. O mesotelioma é um neoplasma primário, frequentemente múltiplo e pode envolver as superfícies serosas, parietal e visceral, das cavidades pelural, pericárdica ou peritoneal (MUNKHOLM-LARSEN et al., 2009; CARTER et al., 2016). São tumores raros e podem realizar metástases distantes para os gânglios linfáticos, glândulas adrenais, pulmão e cérebro (HIGGINS et al., 2017). Ocorre em principalmente em cães machos e com aproximadamente oito anos. Parece não haver predileção por raça (MORINI et al., 2006).

Foi observada rarefação neuronal em um caso onde macroscopicamente havia lissencefalia focal na região do tálamo e córtex parietal. Supõe-se que a lissencefalia possa ter origem genética. Esta alteração é caracterizada por ser um defeito da migração de precursores de células nervosas no telencéfalo, caracterizado pela ausência de circunvoluções e sulcos cerebrais. Acomete principalmente cães da raça lhasa-apso e pode apresentar sinais clínicos como demência, agressividade, ataques convulsivos, disfunção visual e olfativa (HECKLER et al., 2011). A cadela estudada apresentava alterações comportamentais, porém estas não foram descritas pelo clínico veterinário responsável.

Qualquer alteração encefálica que comprometa o suprimento sanguíneo, como a obstrução da luz vascular ou permeabilidade vascular alterada, é descrita como doença cerebrovascular. Dentre estas, a apresentação clínica mais comum é o acidente vascular encefálico (AVE), o qual apresenta sinais neurológicos agudos, focais e não progressivos (OLIVEIRA et al., 2016). Observou-se em dois cães áreas de malácia associadas à trombose vascular na região dos núcleos da base, colículos e córtex occipital o que poderia estar associado às alterações de atitude de um dos cães afetados, como deixar de responder ao ser chamado, dificuldade em reconhecer pessoas, a não percepção da presença de pessoas ou cães. Conclui-se que devido à formação de trombos, os quais ocluíam totalmente um ou mais vasos, ocorreu o comprometimento do parênquima cerebral acarretando em um AVE isquêmico.

A morte neuronal quando não expressiva, pode não acarretar na qualidade de vida do animal ou levar este à morte, como o observado neste estudo. Todos animais apresentavam algum grau de morte neuronal, porém não foi a causa mortis destes.

CONCLUSÃO

Neste estudo foram observadas diferentes lesões do sistema nervoso central de cães idosos, as quais podem causar distintas alterações neurológicas, embora não sejam diretamente relacionadas com a causa mortis destes animais. A lesão prevalente foi a morte neuronal em diversos graus. Estas lesões poderiam causar alterações neurológicas que seriam dificilmente identificadas pelos tutores, pois são associadas ao processo normal de envelhecimento.

REFERÊNCIAS

- Cantile C.&Youssef S. Nervous System. 2016. In: Jubb, Kennedy&Palmer's Pathology of Domestic Animals. Sixth edition, 250-406.
- Carter D., True L.&Otis C.N. 2007. Serous membranes, In: Mills S.E. Histology for Pathologists. 3ª ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. 547-562.
- Costa R.C. Neoplasias do sistema nervoso. 2009. In: Daleck R.C., De Nardi A.B.&Rodaski S., Oncologia em Cães e Gatos. Roca, São Paulo,412-427.
- Figuera R. A., Souza T. M., Silva M. C., Brum J. S., Graça D. L., Kommers G. D., Irigoyen L. F.& Barros C. S. L. 2008. Causas de morte e razões para eutanásia de cães da Mesoregião do Centro Ocidental Rio-grandense (1965-2004). Pesquisa Veterinária Brasileira, 28(4):223-230.
- Heckler M.C.T., Sakate M., Amorim R.L& Amorim R.M. 2011. Lissencefalia em cães e gatos: revisão. Clínica Veterinária, 90:76-80.
- Higgins R.F., Bollen A.W., Dickinson P.J.& Sisó-Llonch S. 2017. Tumors of the Nervous System. In: Meuten D.J. Tumors in domestic animals. 5ªed. Iowa: John Wiley & Sons Inc. cap. 19,834-891.
- Landsberg G.M.& Head E. 2008. Senilidade e seus efeitos sobre o comportamento. In: HOSKINS, J.D. Geriatria e Gerontologia do Cão e Gato. 2ª ed. São Paulo: Roca, 33-48.

- Morini M., Bettini G., Morandi F., Burdisso R.& Marcato P.S. 2006.Deciduoid Peritoneal Mesothelioma in a Dog. *Veterinary Pathology*, 43(2):198-201.
- Munkholm-Larsen S., Cao C.Q.& Yan T.D. 2009.Malignant peritoneal mesothelioma. *World Journal of Gastrointestinal Surgery*, 1(1):38-48.
- Neilson J.C., Hart B.L., Cliff K.D.& Ruehl W.W. 2001.Prevalence of behavioral changes associated with age-related cognitive impairment in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 218(11):1787-1791.
- O'brien D.P.O.&Coates J.R. 2010.Brain disease, In: Ettinger S.J.& Feldman E.C., *Veterinary Internal Medicine*. 7th ed. Elsevier Mosby, Philadelphia. 668-725.
- OliveiraH.E.V., Marcasso R.A.& Arias M.V.B. 2016.Doenças cerebrais do cão idoso. *Medvop - Revista Científica de Medicina Veterinária - Pequenos Animais e Animais de Estimação*, 12(45):1-15.
- Osella M., Re G., Odore R., Girardi C., Badino P., Barbero R.&Bergamasco L. 2007.Canine cognitive dysfunction syndrome: Prevalence, clinical signs and treatment with a neuroprotective nutraceutical. *Applied Animal Behaviour Science*, 105:297-310.
- Sheffy B.E.& Williams A.J. 1981.Nutrition and theaging animal. *The Veterinary Clinics of North America, Small Animal Practice*,11(4):669-675.

Legendas das Figuras



Fig.1. Encéfalo de cão idoso com lissencefalia focal localizada no hemisfério esquerdo e congestão acentuada dos vasos encefálicos.

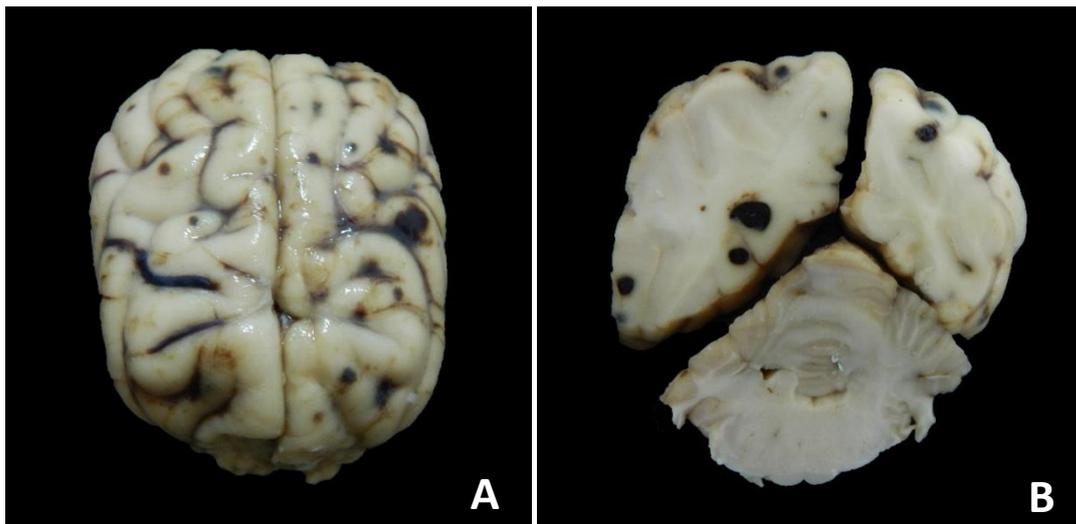


Fig.2. Encéfalo de cão idoso. A) Hemorragias multifocais dispersas no encéfalo. B) Superfície de corte de encéfalo com áreas de hemorragias multifocais.

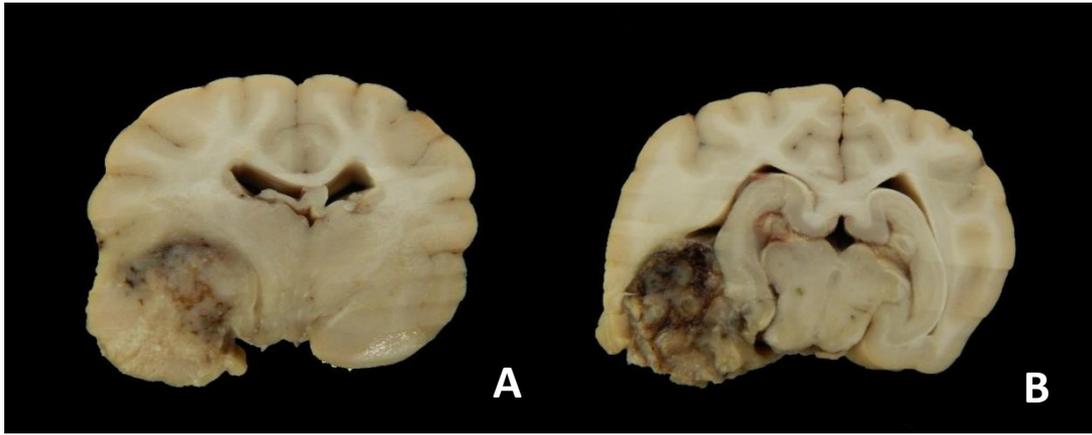


Fig.3. Encéfalo de cão idoso com assimetria por compressão, de um ependimoma caracterizado por massa pardo-acinzentada, expansiva. Nota-se ainda distensão ventricular.

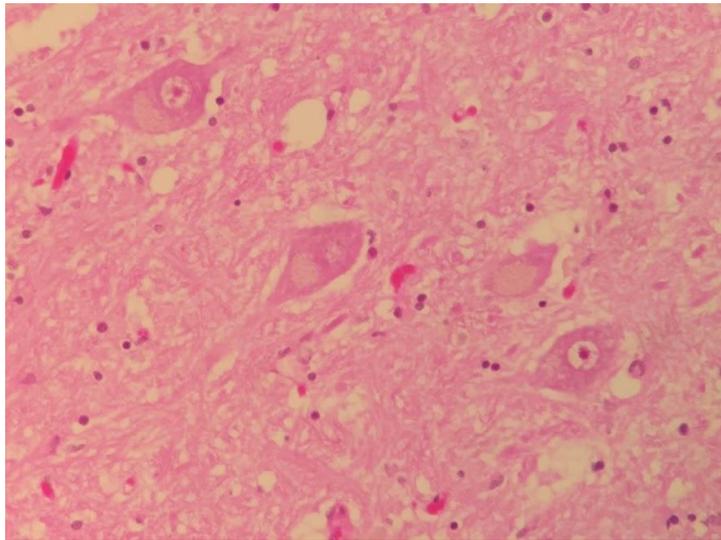


Fig.4. Acúmulo de material amarelo-acastanhado (ceróide) no citoplasma neuronal de córtex encefálico de cão idoso. Aumento de 40x (H&E).

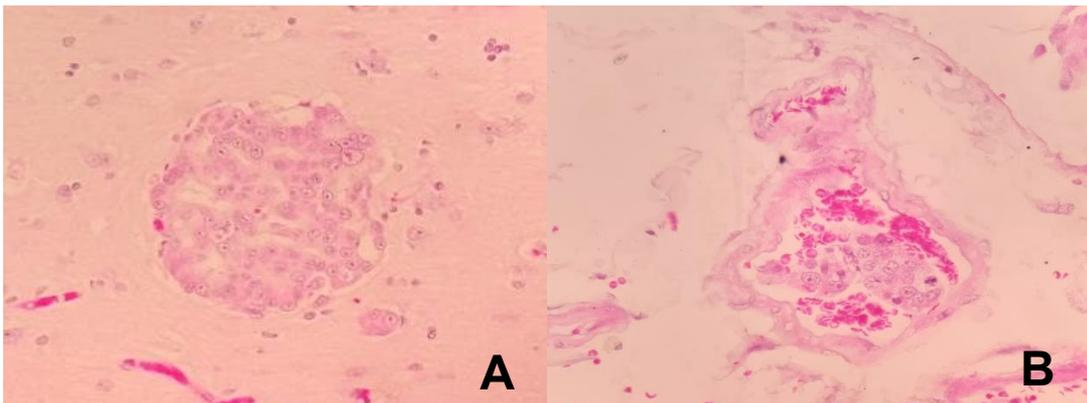


Fig.5. A) Córtex frontal encefálico de cão idoso com foco de células arredondadas, com núcleos redondos, nucléolos proeminentes, citoplasma eosinofílico e bem delimitadas, caracterizando mesotelioma metastático. B) Êmbolo neoplásico nos vasos da meninge. Aumento de 40x (H&E).

3 Considerações Finais

De acordo com os casos aqui estudados, observamos que apesar dos acidentes vasculares isquêmicos serem pouco relatados em cães, o número de animais que vem a óbito em consequência desta patologia ou de patologias associadas pode ser maior, em virtude da dificuldade do diagnóstico em vida devido aos sinais clínicos semelhantes de outras doenças e o alto custo dos exames de imagem.

O exame post mortem detalhado, sistemático e seriado do sistema nervoso central deve fazer parte da rotina diagnóstica mesmo que não sejam evidenciados sinais clínicos neurológicos. Esse exame foi fundamental para o diagnóstico definitivo dos neoplasmas aqui diagnosticados e dos acidentes vasculares encefálicos.

Ainda foram observadas diferentes lesões do sistema nervoso central de cães idosos, as quais podem causar diferentes alterações comportamentais, embora não sejam diretamente relacionadas com a causa mortis destes animais. Estas alterações comportamentais são dificilmente identificadas pelos tutores, pois são associadas ao processo normal de envelhecimento.

Referências

CANTILE, C.; YOUSSEF, S. Nervous System. In: Jubb, Kennedy, Palmer's **Pathology of Domestic Animals**. 6.ed. San Luis: Elsevier, 2016. p.250-406.

CARTER, D.; TRUE, L.; OTIS, C. N. Serous membranes, In: MILLS, S. E. **Histology for Pathologists**. 3.ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007. p.547-562.

CHAVES, R. O.; FERANTI, J. P. S.; COPAT, B.; RIPPLINGER, A.; FRANÇA, R. T.; KOMMERS, G. D.; FIGHERA, R. A.; MAZZANTI, A. Neoplasias encefálicas em 40 cães: aspectos clínico-epidemiológicos e patológicos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.38, n.4, p.734-740, 2018.

COLLINS, R.; DOBKIN, B.; CHOI, D. Selective Vulnerability of the Brain: New Insights into the Pathophysiology of Stroke. **Annals of Internal Medicine**, v.110, n.12, p.992-1000, 1989.

COSTA, R. C. Neoplasias do sistema nervoso. In: DALECK, R. C.; DE NARDI, A. B.; RODASKI, S. **Oncologia em Cães e Gatos**. São Paulo: Roca, 2009. p.412-427.

CRAIG, L. E. Cause of death in dogs according to breed: a necropsy survey. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v.37, n.5, p.438-443, 2001.

DA COSTA, R. C. Neoplasia do Sistema Nervoso. In: DALECK, C. R.; NARDI, A. B.; RODASKI, S. **Oncologia em cães e gatos**. 1.ed. São Paulo: Roca, 2009. p.412-435.

FIGHERA, R. A.; SOUZA, T. M.; SILVA, M. C.; BRUM, J. S.; GRAÇA, D. L.; KOMMERS, G. D.; IRIGOYEN, L. F.; BARROS, C. S. L. Causas de morte e razões para eutanásia de cães da Mesorregião do Centro Ocidental Rio-grandense (1965-2004). **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.28, n.4, p.223-230, 2008.

FRADE, M. T. S.; FERREIRA, J. S.; NASCIMENTO, M. J. R.; AQUINO, V. V. F.; MACEDO, I. L.; CARNEIRO, R. S.; SOUZA, A. P.; DANTAS, A. F. M. Doenças do

sistema nervoso central em cães. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.38, n.5, p.935-948, 2018.

GAROSI, L. S. Cerebrovascular disease in dogs and cats. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v.40, n.1, p.65-79, 2010.

GAROSI, L. S.; MCCONNELL, J. F. Ischaemic stroke in dogs and human: a comparative review. **Journal of Small Animal Practice**, v. 46, v.11, p. 521-529, 2005.

HECKLER, M. C. T.; SAKATE, M.; AMORIM, R. L.; AMORIM, R. M. Lissencefalia em cães e gatos: revisão. **Clínica Veterinária**, v. 90, p. 76-80, 2011.

HIGGINS, R. F.; BOLLEN, A. W.; DICKINSON, P. J.; SISÓ-LLONCH, S. Tumors of the Nervous System. In: MEUTEN, D. J. **Tumors in domestic animals**. 5.ed. Iowa: John Wiley & Sons Inc., 2017. p.834-891.

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Censo demográfico de 2013**. 2013.

LANDSBERG, G. M.; HEAD, E. Senilidade e seus efeitos sobre o comportamento. In: HOSKINS, J. D. **Geriatrics e Gerontologia do Cão e Gato**. 2.ed. São Paulo: Roca, 2008. p.33-48.

MEADOWS, K. L.; SILVER, G. M. The Effects of Various Weather Conditions as a Potential Ischemic Stroke Trigger in Dogs. **Veterinary Sciences**, v.4, n.4, p.1-12, 2017.

MORINI, M.; BETTINI, G.; MORANDI, F.; BURDISSO, R.; MARCATO, P. S. Deciduoid Peritoneal Mesothelioma in a Dog. **Veterinary Pathology**, v.43, n.2, p.198-201, 2006.

MUNKHOLM-LARSEN, S.; CAO, C. Q.; YAN, T. D. Malignant peritoneal mesothelioma. **World Journal of Gastrointestinal Surgery**, v.1, n.1, p.38-48, 2009.

NEILSON, J. C.; HART, B. L.; CLIFF, K. D.; RUEHL, W. W. Prevalence of behavioral changes associated with age-related cognitive impairment in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.218, n.11, p.1787-1791, 2001.

O'BRIEN, D. P. O.; COATES, J. R. Brain disease, In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Veterinary Internal Medicine**. 7.ed. Philadelphia: Elsevier Mosby, 2010. p.668-725.

OLIVEIRA, H. E. V.; MARCASSO, R. A.; ARIAS, M. V. B. Doenças cerebrais do cão idoso. **Medvep - Revista Científica de Medicina Veterinária - Pequenos Animais e Animais de Estimação**, v.12, n.45, p.1-15, 2016.

OSELLA, M.; RE, G.; ODORE, R.; GIRARDI, C.; BADINO, P.; BARBERO, R.; BERGAMASCO, L. Canine cognitive dysfunction syndrome: Prevalence, clinical signs and treatment with a neuroprotective nutraceutical. **Applied Animal Behaviour Science**, v.105, p.297-310, 2007.

PANARELLO, G. L.; DEWEY, C. W.; BARONE, G.; STEFANACCI, J. D. Magnetic resonance imaging of two suspected cases of global brain ischemia. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v.14, n.4, p.269-277, 2004.

PLATT, S.; GAROSI, L. Canine cerebrovascular disease: do dogs have strokes? **Journal of the American Animal Hospital Association**, v.39, n.4, p.337-342, 2003.

SHEFFY, B. E.; WILLIAMS, A. J. Nutrition and the aging animal. **The Veterinary Clinics of North America, Small Animal Practice**, v.11, n.4, p.669-675, 1981.

SILVA, P. D. G.; NARDOTTO, J. R. B.; FILGUEIRAS, R. R.; MORTARI, A. C. Neoplasias intracranianas primárias em cães. **Medvep - Revista Científica de Medicina Veterinária - Pequenos Animais e Animais de Estimação**, v.12, n.40, p.182-188, 2014.

SNYDER, J. M.; SHOFER, F. S.; VAN WINKLE, T. J.; MASSICOTTE, C. Canine intracranial primary neoplasia: 173 cases (1986-2003). **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.20, n.3, p.669-675, 2006.

TIDWELL, A. S.; ROBERTSON, I. D. Magnetic Resonance Imaging of Normal and Abnormal Brain Perfusion. **Veterinary Radiology & Ultrasound**, v.52, n.1, p.62-71, 2011.

WESSMANN, A.; CHANDLER, K.; GAROSI, L. Ischaemic and haemorrhagic stroke in the dog. **The Veterinary Journal**, v.180, n.3, p.290-303, 2009.

ZACHARY, J. F. Sistema Nervoso. In: MCGAVIN, M. D.; ZACHARY, J. F. **Bases da patologia veterinária**. 2.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013. p.774-873.