

Doenças cerebrais no cão idoso

Brain diseases in the elderly dog

Henrique Eduardo Vilela Oliveira - Médico Veterinário Residente, Departamento de Clínicas Veterinárias, Universidade Estadual de Londrina.

Rogério Anderson Marcasso - Doutorando, Departamento de Medicina Veterinária Preventiva, Universidade Estadual de Londrina.

Mônica Vicky Bahr Arias - Profa. Associada, Doutora, Departamento de Clínicas Veterinárias, Universidade Estadual de Londrina, vicky@uel.br

Oliveira HEV, Marcasso RA, Bah Arias MV. Medvop - Revista Científica de Medicina Veterinária - Pequenos Animais e Animais de Estimação; 2016; 12(45); 1- xxx.

Resumo

Várias afecções podem afetar a porção tálamo-cortical do encéfalo do cão idoso, ocorrendo alterações do estado mental, comportamento ou andar compulsivo, entre outros sinais clínicos. Dentre essas doenças, a síndrome da disfunção cognitiva canina (SDCC) é uma das mais enfatizadas atualmente, no entanto, outras doenças, como a encefalopatia hepática, neoplasias encefálicas e hipotireoidismo devem ser consideradas como diagnósticos diferenciais. O diagnóstico da SDCC só pode ser realizado após outras afecções intra e extracranianas serem excluídas, assim o objetivo desse trabalho é revisar os aspectos importantes destas diversas afecções quanto aos sinais clínicos, métodos de diagnóstico, tratamento e prognóstico.

Palavras-chave: geriatria, encéfalo, sistema nervoso cão.

Abstract

Various disorders may affect the thalamocortical portion of the brain in the elderly dog. This diseases causes changes in mental status, behaviour, head pressing and seizures. Among the diseases that cause changes in behaviour, canine cognitive dysfunction syndrome (CCDS) is currently one of the most emphasized; however, other diseases such as hepatic encephalopathy, intracranial neoplasia and hypothyroidism should be considered in the list of differential diagnoses. The diagnosis of CCDS can only be done after other intra and extracranial diseases are excluded, so this review aims to provide important information about these conditions allowing better approach, differential diagnosis and treatment to the neurogeriatric patient.

Keywords: geriatric, nervous system, brain, dog.

Introdução

A evolução dos métodos de prevenção, diagnóstico e tratamento de várias afecções na medicina veterinária tornou possível a maior expectativa de vida nos cães, aumentando, no entanto a incidência de doenças neurodegenerativas (1) e ao desenvolvimento de estudos principalmente sobre a síndrome da disfunção cognitiva canina (SDCC) (2,3,4,5).

Os circuitos responsáveis pela memória e comportamento estão localizados no prosencéfalo, sistema límbico e hipocampo, assim alterações na personalidade ou humor, incapacidade de reconhe-

cer ou responder apropriadamente a estímulos ou perda de hábitos aprendidos podem indicar comprometimento desta parte do encéfalo (6). As alterações comportamentais em cães idosos podem ser os primeiros sinais óbvios de alguma doença, pois quase todas as afecções, neurológicas e não neurológicas, causam desconforto ou dor (7).

Recentemente tem havido destaque sobre a SDCC em animais, inclusive pela indústria farmacêutica, mas o diagnóstico da SDCC só pode ser realizado após outras afecções intra e extracranianas serem excluídas, assim o objetivo deste trabalho é revisar o envelheci-

mento normal e patológico, a abordagem ao paciente geriátrico, a SDCC e outras afecções que podem afetar o encéfalo de cães idosos, bem como os métodos de diagnóstico e tratamento dessas doenças.

Alterações fisiológicas relacionadas à idade e abordagem ao paciente geriátrico

O envelhecimento é um processo biológico complexo no qual ocorrem modificações celulares e teciduais progressivas e permanentes, resultando na diminuição das funções fisiológicas de ao menos um sistema orgânico, enquanto que no período senil, uma fase mais avançada do envelhecimento, há disfunções em mais de um sistema e/ou redução da atividade do sistema nervoso central resultando em perdas na cognição (8,9). Em indivíduos com a mesma faixa etária, estas fases podem se manifestar de maneiras diferentes, devido à raça (8), ação exercida pelo estilo de vida, nível de atividade física, nutrição ou doenças crônicas pré-existentes (10).

No animal idoso ocorre redução da massa muscular e óssea, aumento do tecido adiposo, aumento do dano ao ácido desoxirribonucleico (DNA), diminuição dos mecanismos de reparo e da capacidade anti-oxidativa, desordens na síntese e secreção de hormônios, redução do trânsito intestinal, maior refluxo valvular e do tempo de condução atrioventricular, redução da função dos linfócitos, degeneração da cartilagem articular, redução da taxa de filtração glomerular, secreção

e reabsorção tubular, redução da massa hepática e do fluxo sanguíneo hepático (8,10).

As alterações comportamentais podem ser os primeiros indícios do declínio da saúde, mesmo que a afecção tenha origem em outro sistema orgânico que não o sistema nervoso e em geral as alterações sérias são mais reconhecidas, enquanto que os sinais lentamente progressivos nem sempre são valorizados, sendo comum que os proprietários achem que as alterações sejam “normais da idade” (1).

É muito frequente em cães idosos a presença de doenças concomitantes que podem ser inicialmente subclínicas, como por exemplo, hiperadrenocorticism, diabetes mellitus, hipotireoidismo, doença renal, cardíaca, hepática e articular, entre outras (9), sendo importante diferenciar sinais inespecíficos como dor, poliúria, polidipsia, diminuição do apetite, fraqueza, cansaço e dificuldade de locomoção, dos sinais causados por doenças neurológicas (1). A alteração na visão e/ou audição, também frequente em animais idosos, pode levar a um aumento do isolamento social ou da vocalização e ansiedade, que podem ser confundidos com SDCC (7). Nem todas as alterações observadas são decorrentes do envelhecimento e por vezes alguns sinais como a dor, alterações gastrointestinais ou renais entre outras, podem causar alterações evidentes no comportamento, podendo em alguns casos serem confundidas com a SDCC (Quadro 1) (1,7).

Sinal Clínico	Interpretação dos sinais pelo proprietário	Diferenciais	Perguntas da anamnese
Tremores	Dor	Fraqueza, dor, tremor de intenção, febre, ansiedade	O que mais faz você pensar em dor? Grita? Onde e em que situações?
Dorme mais	Está velho	Letargia, obnubilação, doenças metabólicas e endócrinas (hipotireoidismo)	Quando notou (gradual ou agudo), quando está acordado age como antes?
Dificuldade em levantar	Artrite	Fraqueza generalizada, problema neurológico ou ortopédico, anemia	Como iniciou? Agudo ou crônico? Piora após exercício?
Colapso episódico com ou sem rigidez	Acesso	Desmaio, convulsão, fraqueza episódica, problema metabólico	Estava completamente normal antes? Como estava depois? Descreva todo o episódio, aconteceu quando? Durante repouso, exercício, sono, após refeição?
Incontinência Urinária	Problema da idade	Cistite, neoplasia vesical, diabetes, alteração em esfíncteres, dor articular que impede o animal de caminhar	Qual a frequência? Urina em jatos ou em gotas? Há urina onde o animal dorme? Há alteração na coloração, odor?
Irritabilidade, agressividade	Idade	Tumores ovarianos ou testiculares, dor articular ou óssea, Diabetes mellitus, introdução de novo animal ou bebê na família	Quando notou (gradual ou agudo), há alterações no apetite, micção, na pelagem ou locomoção?
Vocalização excessiva ou não dormir a noite	Idade	Doenças metabólicas ou endócrinas, dor, alteração na rotina, surdez	Quando notou (gradual ou agudo), há alterações no apetite, quando está acordado age como antes?

Quadro 1 – Sinais clínicos que podem ser observados em cães idosos que causam alteração de comportamento, interpretação dos sinais pelo proprietário, diagnósticos diferenciais e questões que devem ser realizadas na anamnese.

Doenças endócrinas como hipo ou hipertireoidismo, hipo ou hiperadrenocorticismo, neoplasias adrenais ou testiculares podem levar a irritabilidade, agressividade, letargia, ansiedade ou alteração no apetite entre outras (7). Algumas alterações comportamentais são fáceis de caracterizar, sendo, entretanto mais difícil delinear aquelas que ocorrem sem outros sinais clínicos óbvios (11).

Síndrome da disfunção cognitiva canina

Este termo foi introduzido para descrever alterações de comportamento observadas em cães geriátricos, não decorrentes de condições médicas tais como infecção, insuficiência de algum órgão ou neoplasia (12). A Síndrome da Disfunção Cognitiva Canina (SDCC) é uma doença neurodegenerativa progressiva crônica (7,13), caracterizada por alterações no comportamento, memória, capacidade de aprendizado, interação social e no ciclo de sono-vigília (1,4), atribuída a alterações patológicas do encéfalo (14). É uma afecção preocupante, pois além de afetar a qualidade de vida e o bem estar, causa deterioração do laço que une o proprietário ao animal, podendo levar à eutanásia do paciente (14).

A cognição nos animais é difícil de definir e muitas das observações se baseiam no antropomorfismo (15), mas nos trabalhos sobre a SDCC em animais, é explicada como a capacidade de aprendizagem, memória, atividade psicomotora, atenção e habilidade espacial (1,16,17), ou seja, a maneira como os animais recebem, processam e respondem às informações (15).

A SDCC apresenta aspectos clínicos, dos exames de imagem e da histopatologia similares aos da doença de Alzheimer (DA) em humanos, sendo considerado seu modelo natural mais próximo (3,16). Mas assim como nos humanos, nem todos os cães são igualmente afetados e alguns permanecem intactos cognitivamente, enquanto outros apresentam disfunção significativa. (5).

Além disso, nem sempre os sinais são relatados ou observados pelo proprietário (14). Em um estudo epidemiológico constatou-se que a doença foi severamente subdiagnosticada em até 85% dos animais afetados (4). Acredita-se que os proprietários não reportam os sinais clínicos aos veterinários por achar que esses sejam normais da idade ou que não possam ser resolvidos. Outra razão é que nem sempre os veterinários realizam questões específicas sobre os possíveis sinais clínicos (14).

A SDCC acomete cães com média de onze anos de idade (7), principalmente fêmeas castradas (18), mas há relatos de animais com sete anos que apresentaram sinais de declínio da cognição (7,17). A prevalência mundial da doença é desconhecida e variável, mas na Austrália, em cães com mais de sete anos é estimada em 14%, no Reino Unido em 20-30% em cães da mesma faixa etária, e nos EUA em 22% dos cães entre 11 e 14 anos (14,19).

As alterações patológicas observadas incluem o acúmulo de placas de β -amiloide e formação de placas senis, alterações que foram correlacionadas com a diminuição da performance cognitiva em cães e seres humanos (5,20). Na SDCC, com a progressão do envelhecimento há o aumento do acúmulo de proteínas tóxicas, prejuízo no metabolismo de glicose cerebral e danos oxidativos ao tecido nervoso (13,20,21). Em humanos com DA há uma diminuição da atividade dos neurotransmissores, receptores muscarínicos e acetilcolinesterase e possivelmente essas alterações também ocorram no cão (13,20), pois a deposição de proteína β -amiloide causa degeneração neuronal e disfunção sináptica (1), diminuição da função neuronal, dos canais de cálcio, dos potenciais sinápticos e esgotamento dos neurotransmissores (3). Entretanto, a formação de emaranhados neurofibrilares e alterações na substância cinzenta não são comuns em cães (21)

Outras alterações decorrentes da idade no SNC dos cães são hipertrofia dos astrócitos, acúmulos de pigmentos como a lipofucsina, fibrose e calcificação das meninges e do plexo coroide, amiloidose cerebrovascular, alterações vasculares incluindo focos hemorrágicos e ativação de macrófagos perivasculares (22). Ocorre ainda perda neuronal, atrofia cortical e do hipocampo, alteração nos neurotransmissores acetilcolina, glutamato, dopamina, GABA (1), espessamento das meninges, desmielinização e dilatação dos ventrículos (3). No sistema nervoso periférico (SNP) devido à diminuição na transmissão pré-sináptica, sináptica ou pós-sináptica e degeneração axonal há diminuição dos reflexos e atrofia muscular (9,23). Há também perda de células e acúmulo de lipofucsina nos gânglios simpáticos e parassimpáticos, causando diminuição da motilidade intestinal, o que leva a constipação, menor reação a estímulos e perda parcial dos sentidos, como a visão, paladar, audição e olfato (8,23).

As alterações relacionadas à idade em cães podem ser divididas em envelhecimento bem sucedido, prejuízo cognitivo leve e disfunção cognitiva ou

demência (11). Todas as alterações descritas podem estar associadas com a progressão da idade, porém nem sempre ocorre declínio cognitivo, sendo assim é importante diferenciar o envelhecimento bem sucedido do patológico (14). Entretanto, no animal idoso, a ausência de algumas alterações comportamentais não pode ser utilizada para diferenciar entre um animal idoso ou saudável, porque mesmo o animal com envelhecimento bem sucedido pode apresentar algum declínio cognitivo (11). O oposto também pode ocorrer, ou seja, cães com disfunção cognitiva não serem diagnosticados porque os proprietários acreditam que os sinais são normais para a idade (11).

Os sinais mais comuns da SDCC são caracterizados por Desorientação, alteração na Interação com os proprietários, distúrbios no ciclo Sono-vigília, perda do treinamento higiênico com relação ao Comportamento de eliminação e mudanças na Atividade (1), sendo denominados com o acrônimo de DISCA (3), vindo do acrônimo em inglês DISHA (disorientation, altered interaction, altered sleep, house soiling, altered activity) (1). Sinais de desorientação são caracterizados pelo cão se perder em ambiente familiar, olhar fixamente para um local, ficar preso em lugares sem conseguir sair e andar compulsivo. As alterações da interação se manifestam pela diminuição do contato com os membros da família e o não reconhecimento destes. Alterações do ciclo de sono-vigília são aparentes em cães que passam a dormir durante o dia e ficam mais agitados durante a noite, podendo chorar, vocalizar e arranhar o chão. A perda do treinamento higiênico inclui micção e defecação em locais inapropriados, mesmo na presença dos proprietários, sem causas médicas que justifiquem tal comportamento (1,3,7).

O diagnóstico da SDCC se baseia na identificação das alterações nas funções cognitivas citadas acima e na exclusão de outras doenças que afetem direta ou indiretamente a região talamocortical, como encefalopatia hepática, hipotireoidismo, neoplasia intracraniana ou acidente cerebrovascular (1,24). Na anamnese é importante verificar quais medicações estão sendo administradas, pois algumas delas, ou associações entre medicamentos, podem causar alterações no comportamento (24). Por exemplo, os corticoides podem causar poliúria, polifagia, irritabilidade e agitação entre outras alterações (1).

Além disso, doenças que causam dor, ou que alteram a oxigenação cerebral, como anemia, cardiopatia e hipertensão, também afetam o comportamento e devem ser incluídas nos diferenciais (7,24,25). Mes-

mo que alterações compatíveis com outras doenças sejam identificadas, é importante ressaltar que a SDCC pode estar presente concomitantemente e até ser agravada por essas afecções (24). Já os distúrbios comportamentais de início agudo podem ser resultado de lesões estruturais no encéfalo e dificilmente estão relacionadas com a SDCC (26).

São indicados vários exames complementares (3,25,27), entre eles hemograma, bioquímica sérica (perfil hepático e renal, colesterol, triglicérides, urinalise, glicemia) e dosagens hormonais. (1,28). Os exames de imagem como Tomografia Computadorizada (TC) e Ressonância Magnética (RM) são indicados para exclusão de outras doenças encefálicas, como presença de massas, hemorragia ou inflamação (29,30,31). Na RM de cães com SDCC é possível visibilizar aumento dos ventrículos e atrofia cortical severa (3). A análise do líquido cerebrospinal (LCE) é indicada após exclusão de doenças que causem aumento da pressão intracraniana, para auxílio na exclusão de doenças inflamatórias (29).

Diversos testes neuropsicológicos foram desenvolvidos para avaliar a cognição no animal idoso, e esses testes podem ser associados a questionários aplicados aos proprietários (1,4,17), para identificar as alterações comportamentais relevantes (1,28). Os testes aplicados nos animais têm como objetivo identificar mudanças cognitivas não-significativas, caracterizar as bases neurobiológicas do declínio cognitivo e determinar possíveis intervenções terapêuticas (17), além de permitir a avaliação da eficácia do tratamento (25). O diagnóstico definitivo da SDCC só é possível por meio do exame histopatológico do tecido nervoso, obtido por biópsia ou em geral no período *post-mortem* (3).

O manejo da SDCC envolve tratar outras comorbidades, realizar modificações no meio ambiente e na maneira de lidar com o animal, fornecer suporte nutricional e utilizar medicamentos (25). A afecção não tem cura, e o objetivo do tratamento é retardar a evolução do quadro, favorecendo a qualidade de vida do animal e de seu tutor (25).

O animal deve ser estimulado a realizar atividades durante o dia, para manter o ciclo sono-vigília normal (7). A iluminação durante o dia também favorece que o animal se mantenha acordado. Além disso, a realização de atividades físicas e o uso de enriquecimento ambiental e de brinquedos que estimulem a cognição podem retardar a progressão da doença (24,28). Deve-se manter a rotina e a disposição dos móveis, e fornecer vários locais e momentos para

Doenças cerebrais no cão idoso

o animal eliminar as fezes e urina (25). Em casos de distúrbios do sono e ansiedade pode-se administrar melatonina, na dose de 3-9mg/cão, 30 minutos antes da hora de dormir. Medicamentos ansiolíticos, como por exemplo, o alprazolam ou diazepam, podem ajudar a diminuir a inquietação durante a noite (7).

A nutrição é um fator auxiliar importante no tratamento, sendo indicado o uso de antioxidantes, visando diminuir a ação deletéria dos radicais livres (19,24,27,28). Os suplementos nutricionais indicados são a vitamina E, vitamina C, selênio, e beta caroteno (1). Na Europa existe um suplemento nutricional que contém selênio, N acetilcisteína, ácido α -lipoico, vitaminas C, E, L-carnitina e coenzima Q10, além de ácidos graxos, cujo uso experimental obteve resultados benéficos em alguns aspectos comportamentais (19). A S-adenosilmetionina (SAME) é um precursor da glutatona com propriedades antioxidantes, e em um estudo utilizando apenas essa medicação em 17 cães com mais de oito anos, tratados por dois meses com dose de 18mg/kg, foi observado melhora da cognição (32). O fornecimento de dietas enriquecidas com ácidos graxos de cadeia média melhorou a função cognitiva em cães geriátricos, por atuar como fonte alternativa de energia para o encéfalo (1).

O primeiro agente terapêutico aprovado para tratamento de cães com SDCC nos EUA e Canadá foi a selegilina, um inibidor seletivo e irreversível da monoamino-oxidase B (13,22). A dose indicada é de 0,5-1mg/kg, pela via oral, uma vez ao dia pela manhã, podendo ser ajustada depois de 30 dias (24). Muitos proprietários relataram melhora do quadro após uma a duas semanas de tratamento, enquanto aproximadamente 23% melhoram somente no segundo mês de tratamento (22). Os medicamentos que melhoram o fluxo sanguíneo cerebral, como a propentofilina, nicergolina e pentoxifilina, parecem ter uma atividade neuroprotetora, mas os resultados dos estudos são conflitantes (1,7). Os fármacos que aumentam a atividade do sistema adrenérgico, como modafinil e adrafanil, podem ser utilizadas nos cães com distúrbios no ciclo de sono-vigília, melhorando a atenção, memória e aprendizagem (1,7,24), porém suas doses ainda não estão bem estabelecidas (1). No quadro 2 encontram-se as principais medicações e doses utilizadas na SDCC. Entretanto, o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas ainda é complicado pela ausência de um padrão ouro para avaliar os pacientes, bem como pelo caráter progressivo e incurável da afecção (16).

Princípio Ativo	Nome Comercial	Doses	Efeitos Colaterais	Contra Indicações
Alprazolam	Frontal®	0,02-0,1mg/kg, a cada doze, oito ou seis horas	Sedação, polifagia e ataxia	Insuficiência renal e/ou hepática
Diazepam	Valium®	0,5-2 mg/kg, a cada seis horas	Excitação paradoxal, letargia, inapetência e hipotensão	Usar com cautela em cães idosos ou portadores de insuficiência renal ou hepática
Selegilina	Jumexil®	0,5-1 mg/kg a cada 24 horas	Anorexia, sialorréia, vômito e diarreia	Não deve ser utilizado junto à opióides
Propentofilina	Revimax®	3-5 mg/kg a cada 12 horas	Náusea, vômito, diarreia e reações alérgicas	Utilizar com cautela em pacientes hepatopatas e/ou nefropatas
Melatonina	Remilev®	3-9 mg/cão, 30' antes de dormir	Hipotermia, sedação, taquicardia e prurido	Não usar em pacientes com insuficiência renal
Modafinil	Provigil®	20mg/kg	Náusea, vômito, taquicardia, reações cutâneas	Crises convulsivas, arritmias

Quadro 2 – Principais medicações utilizadas na SDCC

Hipotireoidismo

O hipotireoidismo é uma das doenças endócrinas mais comuns em cães, caracterizado pela diminuição da produção dos hormônios triiodotironina (T3) e tiroxina (T4) pela tireoide (33,34,35). A prevalência estimada é de 0,2 a 0,6% (35), porém seu diagnóstico é um desafio. A disfunção primária da glândula decorrente de tireoidite linfocítica autoimune e a atrofia folicular idiopática representam 95% das causas, já a disfunção secundária da glândula devido a neoplasias na hipófise é rara (33,34).

A disfunção primária acomete cães jovens ou de meia idade, principalmente entre cinco e onze anos, e os cães mais afetados são os de raças grandes como Doberman, Golden Retriever, Irish Setter e Airdale Terrier (36), não havendo predileção sexual (35).

O mecanismo para a ocorrência dos sinais neurológicos não está bem estabelecido, mas acredita-se que ocorra transporte axonal anormal, resultando na redução da atividade de ATPase e diminuição do funcionamento das bombas de sódio e potássio, levando à isquemia do tecido nervoso. A hiperlipidemia também pode causar aumento da viscosidade do sangue e aterosclerose, predispondo a acidentes vasculares (34,37,38).

Como os hormônios T3 e T4 atuam em quase todos os tecidos e funções, os sinais clínicos são variados (35), dentre eles pode-se citar letargia, aumento de peso, intolerância ao exercício e ao frio, fraqueza, infertilidade, atrofia testicular, diminuição da libido, sinais dermatológicos como alopecia simétrica sem prurido, pele seca, seborreia, hiperqueratose, hiperpigmentação, mixema, piodermite secundária, sinais oftálmicos como lipidose corneal e ceratoconjuntivite seca, e ainda diarréia, bradicardia, arritmias e cardiomiopatia dilatada em cães de raças grandes (33,34,35).

Os sinais neurológicos ocorrem em 7,5% dos cães com hipotireoidismo, podendo envolver o SNC, o sistema nervoso periférico (SNP) ou músculos (38) e alguns animais podem apresentar somente sinais neurológicos, sem outros sinais clínicos da doença (39).

Os sinais de comprometimento do SNC são diminuição da consciência, andar em círculos, crises convulsivas, síndrome vestibular central (37), alterações comportamentais, agressividade, déficits proprioceptivos e coma mixedematoso (38). Já no SNP relata-se miopatia e polineuropatia, que parecem contribuir para a letargia e intolerância ao exercício, podendo ocorrer paraparesia, tetraparesia, megaesôfago, paralisia facial e sinais típicos de síndrome vestibular periférica. A

paralisia do nervo facial ocorre em aproximadamente 70% dos cães hipotireoideos e pode ser ipsi ou bilateral (34). A presença de paralisia de laringe também já foi descrita em cães com hipotireoidismo (34,39). Os sinais podem ocorrer isoladamente ou em conjunto (33,35,40) e são geralmente progressivos (34,39).

Há diversos testes diagnósticos para o hipotireoidismo, porém nenhum deles é 100% eficaz (35). Os resultados do hemograma, bioquímica sérica e urinalise auxiliam a descartar outras doenças ou podem reforçar a suspeita clínica. Frequentemente observa-se anemia normocítica, normocrômica arregenerativa em 40 a 50% dos casos (34,35), hiperlipidemia com hipercolesterolemia em 80% dos casos e hipertrigliceridemia, sendo que a concentração de colesterol pode exceder 1.000 mg/dL (37). Em um estudo com Labradores Retrievers com idade entre três a sete anos com hipotireoidismo, constatou-se hiperlipidemia com valores entre 995 mg/dl a 2180 mg/dL, sugerindo-se que essa raça possa ser predisposta à hiperlipidemia severa, que pode ser a causa da ocorrência dos sinais neurológicos (37). Ocasionalmente podem ser observados aumento das enzimas creatinina fosfoquinase (CPK), fosfatase alcalina (FA), lactato desidrogenase (LDH), aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT) em cerca de 30% dos cães hipotireoideos (34,35).

A ultrassonografia pode auxiliar na avaliação do tamanho e volume da glândula tireoide (35,41). Na eletromiografia de cães com hipotireoidismo ocorrem potenciais de fibrilação, ondas agudas e descargas complexas repetitivas (34). Nas biópsias musculares observam-se vários graus de atrofia neurogênica e na biópsia dos nervos afetados pode haver alterações não específicas como desmielinização e degeneração axonal (34).

A mensuração de T4 livre e do TSH apresenta 90% de sensibilidade (41) e ocasionalmente necessita-se de mais de um exame para confirmação da suspeita. Como outras doenças também podem causar alterações em nervos cranianos, o diagnóstico de hipotireoidismo não deve ser realizado somente com base nos níveis de T4, pois os cães podem ter a síndrome do eutireoideo doente associado à alguma doença crônica de base. É importante lembrar que doenças sistêmicas graves e o uso de alguns fármacos como corticosteroides, fenobarbital, sulfonamidas, anti-inflamatórios não esteroidais, aspirina e vários anestésicos podem interferir nas mensurações hormonais (34,35). As indicações dos testes diagnósticos para a avaliação da glândula tireoide, momento de colheita e valores de referência dos exames no cão estão no quadro 3 (35,41).

Teste	Indicação	Valor de referência
Tiroxina (T4) Sérica	Triagem inicial. Exame afetado por vários fatores como doenças sistêmicas, corticosteroides, sulfonamidas, fenobarbital e anti-inflamatórios não esteroidais.	>2µg/dL, valores abaixo de 0,8µg/dL são suspeitos
Tiroxina Livre (T4I)	Quando avaliada em conjunto ao T4 sérico tem 95% de acurácia	0,5 a 1,5ng/dL
Tireotrofina Sérica (TSH)	Deve sempre ser interpretada conjuntamente a T4 ou T4I, pois cerca de 20% dos cães com valores normais neste teste são hipotireoideos.	Até 0,6ng/dL
Anticorpos Séricos contra Tireoglobulina (Tg), T4 e T3	Teste relacionado à tireoidite linfocítica, portanto testa a afecção, não a função da glândula.	Qualitativo, realizado pelo método de ELISA
Teste de Estimulação de TSH	Auxilia na diferenciação entre o hipotireoidismo e outras doenças da glândula que causam baixos níveis de T4 e T4I, porém é utilizado TSH humano recombinante e seu custo é relativamente alto.	>2,5µg/dL após 6 horas da aplicação do TSH humano.

A amostra de sangue para dosagem deve ser colhida entre três a seis horas após a última administração da levotiroxina, caso o animal já esteja sendo tratado.

Quadro 3 – Testes diagnósticos para hipotireoidismo (35,36,41)

O tratamento é a administração de levotiroxina na dose inicial de 20 µg/kg (BID) por via oral, ajustando-se posteriormente a dose para manter o nível sérico de T4 em 2,5 µg/dL (33). A reavaliação do nível sérico deve ser feito após um a dois meses de tratamento, quando ocorre estabilização do hormônio T4. A administração diária de levotiroxina leva a melhora dos sinais neurológicos após dois a quatro meses (34,40,41), incluindo os sinais de síndrome vestibular periférica e polineuropatias (39), já a paralisia de laringe e o megaesôfago não melhoram com o tratamento (34).

Acidente Vascular Cerebral

O termo doença cerebrovascular refere-se a qualquer alteração encefálica que comprometa o suprimento sanguíneo cerebral (42,43), tais como oclusão do lúmen vascular, ruptura da parede do vaso, permeabilidade alterada da parede vascular, aumento da viscosidade sanguínea ou outras alterações na qualidade do sangue que resultem em prejuízo à oxigenação cerebral (30,43). O acidente vascular cerebral (AVC) é a apresentação clínica mais comum de uma doença cerebrovascular, sendo definido como o início agudo de sinais cerebrais, focais e não progressivos (30,43,44,45).

Quando a pressão de perfusão cerebral cai a

um nível crítico, ocorre isquemia, que se persistir progride para infarto ou AVC isquêmico, ou seja, ocorre comprometimento do parênquima cerebral devido a oclusão focal de um ou mais vasos sanguíneos (30,43). Essa obstrução pode ser consequência de trombos sépticos, endocardiose, vasculite, meningoencefalite, êmbolos de ar, gordura, neoplasias, vermes de *Dirofilaria immitis*, ou migração larval de *Cuterebra*. Não há predisposição de idade, sexo, ou raça para ocorrência destas afecções (30,45). A arteriosclerose é descrita em humanos como causa comum de infarto isquêmico, entretanto em cães seu mecanismo ainda não está definido, mas já foi relatado em cães com hipotireoidismo (37) e em Schnauzers miniaturas com hiperlipoproteinemia idiopática (44).

Já o AVC hemorrágico ocorre devido à ruptura espontânea de vasos (30) causada por coagulopatias devido à riquetsias ou vírus, neoplasia cerebral primária ou secundária, vasculite necrotizante e doença de Von Willebrand. De acordo com a localização da hemorragia em relação às meninges, pode ser classificado em epidural, subdural, subaracnóide, intraparenquimatosa ou intraventricular (44). A incidência de AVCs hemorrágicos parece ser menor do que infartos isquêmicos (44,45,46).

Os locais mais afetados por infartos isquêmicos

são cerebelo, córtex cerebral, tálamo e mesencéfalo. Infartos cerebelares parecem ser mais comuns em raças pequenas, especialmente no Cavalier King Charles Spaniel, enquanto em raças grandes ocorrem mais infartos nas regiões do tálamo e mesencéfalo (45). Em 40 cães com diagnóstico de AVC avaliados por RM, constatou-se que o local mais afetado foi o cerebelo em 18 dos 40 casos, seguido de 11 casos no telencéfalo, oito casos afetando o tálamo/mesencéfalo e em apenas três pacientes as lesões eram multifocais (47).

A apresentação clínica do AVC é aguda ou superaguda, não progressiva, em geral com déficits assimétricos, sendo que pode ocorrer agravamento dos sinais clínicos 24 a 72 após o AVC, devido ao edema citotóxico. No caso de AVC hemorrágico, a piora pode ser decorrente de hemorragia progressiva, porém os sinais tendem a regredir, em geral pela reorganização do coágulo, redução do edema e diminuição da pressão intracraniana (PIC), 24 a 72 horas após o início dos sinais clínicos (44,45).

Quando o córtex cerebral é acometido, os sinais variam de desorientação até óbito. Nas lesões unilaterais ocorre andar em círculos ipsilateralmente à lesão, cegueira central contralateral, ataxia e déficits proprioceptivos. Quando há envolvimento do tronco encefálico, pode ser observada alteração da consciência e de um ou mais nervos cranianos (44).

Outras afecções que causam início agudo de sinais neurológicos devem ser consideradas no rol de diagnósticos diferenciais, tais como doenças traumáticas, metabólicas, neoplásicas, infecciosas, inflamatórias, tóxicas e vasculares (30), incluindo hipertensão sistêmica, doença renal, doença cardíaca, metástases, e doenças endócrinas como hiperadrenocorticism, hipotireoidismo e diabetes mellitus (30,44). Assim, indica-se a realização de hemograma, bioquímica sérica, urinálise, perfil de coagulação, aferição da pressão arterial, coprocultura e testes hormonais. A análise do líquido cerebrospinal (LCE) é inespecífica, mas importante para excluir outras causas de alterações encefálicas. É importante lembrar que caso haja suspeita de aumento da PIC, a coleta de LCE é contra indicada (44,45). A oftalmoscopia deve ser realizada em todos os pacientes com sinais encefálicos: a presença de vasos tortuosos sugere hipertensão, o papiledema sugere aumento da pressão intracraniana e a presença de hemorragia pode indicar coagulopatias (30).

A TC ou a RM são essenciais para a confirmação de AVC, definir a extensão da lesão e diferenciar en-

tre AVC isquêmico e hemorrágico, permitindo ainda descartar neoplasia encefálica e encefalite (30,43). A TC realizada na fase aguda do infarto, entre as primeiras três a seis horas, pode permitir a visualização do parênquima hipodenso (30,31,47). A RM é superior à TC na detecção de isquemia (31), podendo ser observado uma área vascular com forte demarcação cercada de tecido normal (45).

A maioria dos casos de AVC isquêmico necessita apenas de tratamento suporte, pois ocorre melhora em algumas semanas (30). Quando a causa primária é identificada, deve ser tratada (30). O objetivo do tratamento é a manutenção da perfusão e oxigenação cerebral (30,44), assim parâmetros como oxigenação, pressão arterial, volemia e temperatura corporal devem ser monitorados, visando manter a circulação sanguínea adequada, a pressão arterial estável, e as vias aéreas desobstruídas. Caso haja aumento da pressão arterial indica-se inibidores da enzima conversora de angiotensina como enalapril, na dose de 0,25-0,5mg/kg, a cada 12 horas, ou benazepril 0,25-0,5mg/kg, a cada 12 horas ou um bloqueador de canal de cálcio como a amlodipina, 0,1-0,25mg/kg, a cada 24 horas, sendo esta última aparentemente mais eficiente (30). Os cuidados gerais incluem fisioterapia, nutrição adequada, controle da micção, prevenção de úlceras de decúbito e de pneumonia por aspiração, (30,45).

Há controvérsias sobre o uso de neuroprotetores e trombolíticos, pois a eficácia dessa terapia ainda não foi comprovada em animais (30,44,45). Não há indícios de que glicocorticoides sejam benéficos no AVC isquêmico, havendo o risco de infecções e complicações gastrointestinais (44). Dentre os neuroprotetores estudados encontram-se os antagonistas de N-metil-D-aspartato, bloqueadores de canal de cálcio e moduladores de canal de sódio. Ainda não há estudos controlados na veterinária sobre trombolíticos, mas na medicina humana quando administrada até três horas após o AVC pode apresentar alguma eficácia, porém há risco de hemorragia intracraniana e seu custo é elevado (30). O uso profilático de antiplaquetários como o ácido acetilsalicílico na dose de 0,5mg/kg, a cada 24 horas, por via oral, pode prevenir a formação de novos êmbolos, mas não elimina os que já estão formados (44,45).

O paciente com AVC hemorrágico deve ser monitorado da mesma forma que no AVC isquêmico, porém nas primeiras 24 horas pode haver deterioração progressiva do quadro cardiovascular, neurológico e aumento da PIC (44,45). No caso de hipotensão, in-

dica-se a administração de fluidos como coloides ou salina hipertônica (3-5ml/kg administrados em 10-15 minutos). Diuréticos osmóticos, como o manitol (0,25-1g/kg, IV, administrados em 10-20 minutos a cada oito horas) são benéficos para redução do edema cerebral associado à hemorragia intracraniana, melhora da perfusão cerebral e redução do efeito de massa (30,45). A craniotomia para remoção de coágulos é indicada em pacientes que apresentem piora progressiva do quadro neurológico, desde que não haja coagulopatias concomitantes (45).

Em ambos os tipos de AVC, a melhora do quadro depende da etiologia, local da lesão, severidade do déficit neurológico, resposta inicial ao tratamento suporte, sendo que na maioria dos casos há melhora em dias a semanas (30). Em 33 cães com AVC não se observou associação entre a região do encéfalo envolvida, tipo de infarto e evolução do quadro (47). O AVC hemorrágico é menos frequente, mas apresenta maior mortalidade que o AVC isquêmico (42).

Encefalopatia hepática (EH)

É um distúrbio metabólico caracterizado pela inibição neuronal aumentada (48,49), causando alteração de comportamento, redução da cognição, estupor e coma, em decorrência de doença hepática adquirida ou congênita (6). É classificada em três tipos de acordo com a natureza da disfunção hepática. A EH tipo A está associada com insuficiência hepática aguda, a EH tipo B com desvio portal sistêmico ou "shunt" sem doença hepática intrínseca (50,51) e o tipo C com doença parenquimatosa hepática grave e hipertensão portal (48,50). A insuficiência hepática aguda pode ocorrer em animais de qualquer idade e as causas podem incluir distúrbio metabólico, trauma, comprometimento vascular e doenças infecciosas (6,48). Já a insuficiência hepática crônica em geral acomete cães de meia-idade ou mais velhos (6,48,49).

No tipo A, ou EH aguda, os sinais clínicos são indicativos de hipertensão intracraniana e podem progredir rapidamente, iniciando-se com agitação, delírio, crises convulsivas, coma e morte devido à herniação cerebral (48). Os sinais clínicos dos tipos B e C, ou EH crônica, são episódicos e progressivos, geralmente sendo precipitados por outro fator subjacente, como por exemplo, ingestão excessiva de proteínas, infecção, uso de medicamentos, distúrbios metabólicos, insuficiência renal e desidratação (48)

Desvios portossistêmicos congênitos são anomalias vasculares que permitem que o sangue por-

tal não passe pelo fígado, entrando na circulação sistêmica diretamente, sendo a principal causa de EH em cães (6,48,50,51). Tendem a ser extra-hepáticos em cães de raças pequenas, enquanto que um único shunt intra-hepático é mais comum em cães de raças de médio a grande porte (6,48). Geralmente ocorrem em animais com menos de um ano de idade, porém não deve ser descartado como causa de EH em animais mais velhos (6,48). Há relatos de predileção racial no schnauzer miniatura e yorkshire terrier (6,48).

Dentre os compostos nitrogenados que se acumulam no sangue, a amônia formada por bactérias da microbiota intestinal que deveria ser transportada ao fígado para ser metabolizada em uréia (50,51,52) permanece no sangue e penetra a barreira hematoencefálica, resultando em disfunção neuronal, dos astrócitos e dos neurotransmissores (49,51), entretanto o mecanismo de lesão tecidual ainda não é totalmente compreendido (55). Outros compostos tóxicos originados devido a disfunção hepática e que se dirigem ao encéfalo são o manganês (57), metionina/mercaptanos e ácidos graxos de cadeia curta (48,49,52,53).

Devido à disfunção hepática, há também aumento da atividade do ácido gamaaminobutírico (GABA), um neurotransmissor inibitório produzido no trato intestinal, que torna a membrana dos neurônios hiperpolarizadas (48,53). Por outro lado, o metabolismo do glutamato também é alterado em animais com encefalopatia hepática, pois a hiperamonemia impede que os astrócitos inativem o excesso do glutamato na fenda pré-sináptica, causando assim aumento deste neurotransmissor excitatório, o que pode desencadear as crises convulsivas por superestimulação nas sinapses, principalmente nos animais com EH tipo A e B (48).

A forma aguda da doença, caracterizada por fadência hepática e morte em poucos dias, é rara (53), sendo a forma crônica mais comum e em geral relacionada à hipertensão portal (50,53). Os sinais clínicos da encefalopatia hepática são variados (53) podendo ocorrer diminuição do índice corporal, hiporexia, apatia, náusea, vômito e diarreia intermitentes (48). Aproximadamente metade dos cães afetados podem apresentar cristais de biurato de amônia na urina devido à diminuição da função hepática e do metabolismo da amônia e do ácido úrico, que facilmente se acumulam na urina formando cristais e cálculos (53), ocorrendo então poliúria, estrangúria, hematúria e/ou polaquiúria (49).

Em geral os sinais neurológicos são o motivo principal da consulta veterinária (48,53), e independentemente da causa, os sinais são compatíveis com síndrome cerebral e geralmente divididos em quatro etapas (48). A primeira ocorre quando as toxinas derivadas do intestino começam a afetar o SNC e os sinais clínicos mais comuns incluem inapetência, alteração de comportamento, e irritabilidade leve (48). Posteriormente ocorre letargia, comportamento alterado ou agressivo ocasional, pressão da cabeça, cegueira, desorientação e salivação (48). Na terceira etapa o paciente fica incoordenado, e pode apresentar estupor e crises convulsivas, estas sempre acompanhadas de outros sinais clínicos; se as mesmas forem o único sinal clínico, provavelmente existe outra etiologia (48). Finalmente ocorre decúbito, sonolência, coma e até morte (48).

A encefalopatia hepática deve ser diferenciada de outras causas de síndrome cerebral, como acidose metabólica, encefalopatia urêmica, hipóxia, intoxicações, hipoglicemia, hemorragia cerebral, aumento da pressão intracraniana, sepse, neoplasias e disfunção cognitiva, entre outras (49).

O diagnóstico é realizado pela demonstração da função hepática alterada, sinais neurológicos compatíveis e resposta rápida ao tratamento em alguns casos (48,49). No hemograma, em aproximadamente 72% dos casos pode-se observar anemia microcítica, com leucocitose variável (49). Pode haver hipoalbuminemia com hipoproteïnemia, diminuição da ureia, hipoglicemia, aumento das enzimas hepáticas ALT e FA, diminuição do colesterol e aumento do nível de amônia em jejum (52). Na urinálise a densidade está diminuída, podendo haver cristúria por biurato de amônia, com ou sem cistite secundária (52).

Para alguns autores a mensuração de amônia no plasma confirma o diagnóstico (53,54), porém a realização do teste pode ser um desafio, já que o sangue deve ser colhido sem garrote, e o exame realizado em no máximo vinte minutos (54) em aparelhos específicos, nem sempre disponíveis (53). Indica-se então dosagem de ácidos biliares, pré e pós-prandial (51). Os ácidos biliares são sintetizados no fígado a partir do colesterol e durante a digestão são excretados no duodeno, solubilizando parte dos lipídios. Depois, são reabsorvidos no íleo, retornando à veia porta, e portanto seu aumento pode estar relacionado a desvios portossistêmicos, doença hepática ou colestase (49,51). Há maior sensibilidade do exame na dosagem pós prandial, porém o valor pré-pran-

dial deve ser avaliado e comparado. A dosagem de ácidos biliares totais no soro, acima de 20 mM/L em jejum e de 25 mM/L após a alimentação confirmam a doença hepática (49).

Não há nenhum teste diagnóstico definitivo para EH, porém exames de imagem podem ser úteis (48). A ultrassonografia permite verificar a causa subjacente da EH, crucial para determinar o curso de tratamento e se a intervenção cirúrgica é indicada, pois pode-se avaliar o parênquima hepático e localizar os desvios portossistêmicos, principalmente o intra-hepático (48). A TC do crânio é importante para descartar tumores e hemorragia (48). A TC abdominal também pode auxiliar no diagnóstico de desvios portossistêmicos e, além disso, pode ser observada continuação da veia ázigo com as veias renais, assim como aplasia segmentar da veia cava caudal (55).

Na RM, nas imagens ponderadas de T1, podem ser observados sulcos cerebrais alargados e hiperintensidade no núcleo lentiforme (48). Nas imagens ponderadas em T2, podem ser observadas lesões simétricas hiperintensas do córtex cerebral nos lóbulos parietais e occipitais (56). Nas imagens transversais a lesão bilateral no córtex cerebral é mais evidente, com sulcos alargados generalizados, que é consistente com atrofia cerebral, suspeitando-se de edema e lesão cerebral citotóxica (55).

Na histopatologia do encéfalo de cães com encefalopatia hepática ocorre necrose, infiltração de macrófagos e astrogliose, e na substância branca observa-se perda axonal, desmielinização e manguitos perivasculares. Lesões necróticas em hipocampo, núcleo dorsomedial do tálamo, pineal, lobo piriforme e giro cingulado podem causar convulsão em cães (56).

Os objetivos do tratamento médico consistem em fornecer nutrição adequada, com proteína de boa qualidade, manutenção da euglicemia, hidratação e equilíbrio hidroeletrólítico (52), visando diminuir os níveis de amônia e demais toxinas circulantes (51), e ainda tratar a causa primária quando possível (53). Indica-se o uso de protetores gastrointestinais em caso de ulcerações e a administração de sedativos deve ser evitada, devido ao metabolismo hepático alterado (49).

A fluidoterapia intravenosa é de grande eficácia em animais com encefalopatia grave, com finalidade de provocar a diurese e diminuir os níveis de amônia, evitar a desidratação e corrigir desequilíbrios de eletrólitos, porém deve-se evitar a sobrehi-

dratação, pois esta poderia causar ascite, edema cerebral ou pulmonar (52). Para a escolha do fluido a ser administrado, deve ser considerado se o paciente apresenta hipo ou hiperglicemia, hipoalbuminemia, hiponatremia, hipopotassemia, coagulopatias e hiperlactatemia, assim a solução salina ou as soluções balanceadas poliônicas suplementadas com cloreto de potássio e glicose são as mais indicadas, em geral evitando-se o Ringer Lactato devido ao acúmulo de lactato e metabolismo alterado já existente nesses pacientes (52).

O uso de dissacarídeos, como a lactulose (1-3mg/kg/dia, BID ou TID), acidifica o colón, convertendo a amônia em sua forma iônica impermeável à membrana intestinal (50,54). Diversos antibióticos podem ser usados no tratamento da encefalopatia hepática com objetivo de diminuir o número de bactérias no intestino e conseqüentemente, a produção de amônia (49). Entre os fármacos indicados estão o metronidazol e cefalosporinas, que possuem boa ação contra bactérias produtoras de urease (49). Deve-se fornecer uma dieta com baixo nível de proteína com alto valor biológico, tal como rações para hepatopatas, que diminuem a produção de amônia e de aminoácidos aromáticos (49,53). Proteínas de origem vegetal também podem ser usadas. A alta quantidade de fibra reduz o pH do colón e aumenta a motilidade intestinal, permitindo maior eliminação dos compostos nitrogenados (49).

No caso da EH tipo A, ou insuficiência hepática aguda, com sinais de aumento da PIC devido ao edema cerebral, indica-se a administração de manitol, na dose de 0,5 a 1 grama/kg, em bôlus durante 20 a 30 minutos, para auxiliar na diminuição do edema a curto prazo, diminuir a viscosidade sanguínea favorecendo a oxigenação cerebral e retirar radicais livres (49). No caso de crises convulsivas, deve-se evitar a administração de diazepam, pois como sua metabolização é hepática, pode ocorrer sedação excessiva e depressão respiratória, assim recomenda-se o uso de levetiracetam pela via intravenosa, na dose de 20 mg/kg a cada 8 horas, ou brometo de sódio na dose de 600 a 1200 mg/kg diluída a 3% em solução de 1 L de água estéril, a cada 8 horas (49).

O tratamento cirúrgico é indicado apenas nos casos de EH decorrente de shunts, com o objetivo de reestabelecer o fluxo sanguíneo hepático normal, porém podem ocorrer complicações como convulsões, hipertensão portal e trombose da veia porta, cujo prognóstico é grave (6). O prognóstico para

animais com EH geralmente é reservado e depende da doença hepática subjacente. O tipo A está associado a edema cerebral, de mau prognóstico (48).

Neoplasias intracranianas

Neoplasias intracranianas são frequentes e sua incidência é de 3% ou mais, sendo a idade média de acometimento nove anos (58,59). Em um estudo com 173 casos cães com tumores encefálicos primários (TEP), as raças mais acometidas foram cães sem raça definida, Golden Retriever, Boxer, Labrador Retriever, Pastor Alemão, Bull Mastiff e Rottweiler, sem predileção sexual (60). Já em 177 casos de tumores encefálicos secundários (TES), as raças mais afetadas foram cães sem raça definida, Golden Retriever, Labrador Retriever, Pastor Alemão e Boxer (61).

Os cães apresentam sinais inespecíficos e lentamente progressivos, ocorrendo alterações comportamentais sutis no temperamento que progredem ao longo de vários meses, até que ocorra a disfunção neurológica evidente (62). Crises convulsivas são manifestações comuns em cães com neoplasias intracranianas, ocorrendo em 63% dos casos. (62,63,64). O edema peritumoral aumenta a excitabilidade dos neurônios, podendo estar relacionado às crises convulsivas (64).

Raças como Golden Retriever, Schnauzers miniatura e cães sem raça definida parecem ter maior incidência de meningiomas, enquanto o Boxer, Bulldog francês, Bulldog inglês, Boston Terrier, Cavalier King Charles Spaniel e Bull mastiffs desenvolvem principalmente neoplasias gliais, como o astrocitoma e o oligodendrogliomas (59).

TEP são aqueles originados no parênquima do tecido nervoso, enquanto TES são neoplasias que metastatizaram via hematogênica de um local distante, ou comprimem e invadem o tecido nervoso por contiguidade, como por exemplo tumores originados da cavidade nasal ou órbita (58,63,65). Os TEP mais comuns são o meningioma, o astrocitoma, oligodendromas, oligoastrocitomas e tumores do plexo coroide (65). Os astrocitomas, oligodendrogliomas e oligoastrocitomas são as neoplasias mais comuns que se originam intra-axialmente, sendo coletivamente denominadas gliomas (65). Os TES encefálicos mais comuns são hemangiossarcoma, tumores da glândula pituitária, linfossarcoma, carcinoma metastático (61) e carcinoma mamário (58). Os TES são mais frequentes que os TEP (61) e apesar de raro, pode

ocorrer metástase de TEP para outros órgãos (58). Em geral TEP tem crescimento lento, enquanto TES são agressivos, metastáticos e com crescimento rápido, apresentando curso clínico mais agudo (58). Há um relato da ocorrência de TEP e TES ao mesmo tempo, em uma boxer fêmea, acometida com oligodendroglioma e metástase de adenocarcinoma mamário (66).

As neoplasias podem causar lesões primárias ou secundárias. A lesão primária é aquela imediata e decorrente da ação mecânica sobre o parênquima nervoso, resultando em morte celular e necrose. As lesões secundárias decorrem dos eventos bioquímicos, vasculares e eletrolíticos subsequentes, convergindo para o aumento da PIC, redução do fluxo sanguíneo cerebral, isquemia e necrose (62).

A pressão intracraniana (PIC) é o resultado do volume ocupado pelo encéfalo, sangue e LCE (65). Como o crânio não é expansível, a alteração de volume de qualquer um desses constituintes resulta em aumento da PIC. As neoplasias encefálicas causam inicialmente aumento de volume do parênquima nervoso, e à medida que a massa tumoral cresce, os mecanismos compensatórios como diminuição da produção do LCE e diminuição do fluxo sanguíneo cerebral, evitam o aumento da PIC (65), porém, quando a PIC alcança níveis elevados superando os mecanismos compensatórios, pode haver herniações (62), com prognóstico ruim e até óbito (63,66,67).

Se a neoplasia estiver confinada a uma região focalizada do encéfalo, o exame neurológico permite localizar a lesão no sistema nervoso (65), mas em cães com sinais de doença encefálica sem histórico de trauma, deve-se avaliar a possibilidade de neoplasia intracraniana (59) além de outras etiologias, como doenças vasculares, metabólicas e inflamatórias (30). Cães com epilepsia não responsiva ao tratamento com anticonvulsivantes também devem ser avaliados quanto à possibilidade da presença de neofomações (67). Outros diagnósticos diferenciais são acidente cerebrovascular, encefalopatia hepática, intoxicações, doenças infecciosas e inflamatórias (65).

Neoplasias prosencefálicas causam sinais como andar compulsivo, pressão de cabeça contra obstáculos, pleurotótono, andar em círculos e cegueira cortical (63), porém também é comum ocorrer alterações de comportamento e convulsões (65). Quando há lesão no tronco encefálico pode haver rigidez de decerebração, opistótono, tetra-

plegia espástica e alterações de nervos cranianos, principalmente do VIII par, ocorrendo síndrome vestibular central. Neoplasias cerebelares causam sinais de ataxia com hipermetria e tremor de intenção. Se houver comprometimento do pedúnculo cerebelar, ocorre síndrome vestibular paradoxal (62). Sinais como papiledema do nervo óptico, bradicardia com hipertensão arterial, arritmias cardíacas e edema pulmonar não cardiogênico sugerem aumento da PIC (65). Embora a maioria das massas seja localizada, a apresentação clínica pode ser consistente com uma doença multifocal, decorrente as alterações peritumorais, especialmente em animais com aumento da PIC (65).

Como as neoplasias são mais frequentes em animais idosos, indica-se a realização de exames laboratoriais de rotina, para identificar doenças sistêmicas concomitantes. Além de hematologia, bioquímica sérica e urinálise, recomenda-se a realização de radiografias torácicas, ecocardiograma e ultrassom abdominal (65). Cerca de 80% dos cães com TES pode apresentar metástase pulmonar no exame de necropsia, o que justifica a avaliação radiográfica do tórax nesses pacientes para estadiamento clínico (61).

A coleta do LCE só é realizada após a confirmação de que não haja sinais de aumento da PIC (29). Entretanto, as alterações observadas são muitas vezes inespecíficas (65). Em um estudo com 51 cães com neoplasias primárias, 58% apresentou pleocitose e 30% dissociação albuminocitológica (60). A visualização de células neoplásicas na análise de LCE é muito rara (65,68). Considerando-se a baixa especificidade desse exame e os riscos existentes, sua coleta só deve ser feita após a obtenção das imagens de RM, após avaliar o benefício do procedimento em cada paciente individualmente (65).

No exame de RM, a distinção entre alterações neoplásicas e inflamatórias pode ser um desafio, mas de maneira geral neoplasias são lesões focais, enquanto condições inflamatórias tendem a ser multifocais ou difusas (29,68). Em um estudo retrospectivo com 121 cães com síndrome cerebral, a ressonância magnética foi sensível em 90% dos casos na detecção de lesões neoplásicas (69). Não é possível a diferenciação antemortem dos gliomas por técnicas de imagem, mas o exame de RM fornece excelente detalhe quanto ao tamanho, margens, propriedades dos tecidos e localização neuroanatômica, permitindo inclusive o planejamento cirúrgico (quadro 4) (61,70).

Neoplasia Intracraniana Primária	Idade média	Locais afetados	Imagem RM	Intensificação do Contraste	Formato; Edema
Meningioma	12-14 anos	Lobos frontal, parietal, occipital, temporal e bulbo olfatório	T1: Isointenso T2: Hiperintenso a isointenso	Intensa à uniforme	Variado; Edema peritumoral em 40% dos casos e difuso em 50%
Astrocitoma	9 anos	Lobos frontal, parietal e piriforme	T1: Hipo a isointenso T2: Hiper a isointenso	Variável	Redondo a irregular; Edema peritumoral discreto a moderado
Oligodendroglioma	7 anos	Lobo frontal, parietal e piriforme	T1:Hipo a isointenso T2: Hiper a isointenso	Variável	Redondo a irregular; Edema peritumoral discreto a moderado
Ependimoma	6 anos	Ventrículos	T1:Hipo a isointenso T2: Hiper a isointenso	Intensa à uniforme	Redondo a oval, edema periventricular moderado

Quadro 4 – Principais neoplasias encefálicas primárias em cães e alterações observadas na RM (60,63,69,70)

A realização de citologia aspirativa com agulha fina do tecido nervoso por meio de craniotomia já foi descrita para o diagnóstico, sendo considerado um método sensível para confirmar a presença de neoplasias, no entanto a histopatologia é necessária para o diagnóstico preciso (62,65,71).

O objetivo do tratamento é a retirada cirúrgica completa da neoplasia ou sua citoredução, controlando-se os efeitos secundários da presença da massa (58,72). Os protocolos não estão bem estabelecidos, mas a escolha do tratamento deve considerar os resultados da histopatologia, a localização da lesão, os sinais clínicos e o custo (62).

A terapia sintomática visa reduzir o edema e a PIC. Em casos emergenciais o uso do manitol (2g/kg, IV em bôlus) é indicado para redução do edema vasogênico e da PIC (62). A furosemida (0,5-1,0mg/kg) pode ter ação sinérgica se aplicada cerca de cinco minutos após o manitol, diminuindo o edema rebote (65). Em casos de crises convulsivas deve-se administrar diazepam (0,5-2,0mg/kg, IV ou 1-2mg/kg, pela via intrarretal) (65,67), mantendo o tratamento com fenobarbital, porém o controle das crises pode ficar difícil com o crescimento neoplásico (67). A administração de corticosteroides como prednisona e dexametasona, reduz o edema pela inibição da fosfolipase-A2, estabilização de membranas e diminuição da microcirculação peritumoral (72), sendo indicada a administração de doses imunossupressoras com diminuição gradativa (62).

A quimioterapia também é uma opção de trata-

mento, pois as neoplasias comprometem a integridade da barreira, permitindo a ação de alguns fármacos (72). Entretanto, é considerada uma terapia adjunta empírica, pois não há estudos objetivos bem conduzidos avaliando sua eficácia na veterinária (65). Os fármacos da classe das nitrosureias, como a carmustina e lomustina tem penetração moderada no SNC e ação razoável em alguns tipos de tumores, porém seus efeitos adversos incluem mielossupressão, prostração, inapetência, anorexia, vômito, diarreia, queda de pelo e hepatotoxicidade (62,72). Os linfomas podem responder a protocolos multimodais que incluem a citosina arabinosídeo (65).

A craniotomia e excisão cirúrgica podem ser indicadas para massas localizadas superficialmente, rostrotentoriais ou extra-axiais, entretanto neoplasias localizadas intraaxialmente ou caudotentoriais são mais difíceis de serem excisadas (65). Apesar do custo elevado, a radioterapia pode ser de grande benefício para cães com neoplasias intracranianas, porém ainda não está disponível na maior parte do Brasil (62,63). Se realizada após a excisão cirúrgica da massa, pode aumentar a sobrevida, sendo indicada em casos de tumores infiltrativos, não passíveis de ressecção cirúrgica (58).

O prognóstico é variável e dependente do tamanho, tipo e localização anatômica do tumor, sendo desfavorável em pacientes que recebem apenas tratamento paliativo (58,62,65). O uso de anticonvulsivantes e corticosteroides permitem uma sobrevida média de seis a 56 dias, podendo

chegar até pouco mais de seis meses. Em 34 cães tratados com radioterapia, a sobrevida média foi de 699 dias (63). Cães com meningioma tratados de maneira multimodal apresentaram sobrevida maior, com média de 16 meses, quando comparado apenas ao tratamento cirúrgico, cuja média da sobrevida foi de sete meses (65).

Considerações Finais

Diversas doenças encefálicas podem acometer o cão idoso e seus sinais clínicos são semelhantes, devendo o clínico estar atento aos diferenciais no momento do diagnóstico. O proprietário pode demorar a reconhecer alterações em seu animal de estimação, considerando mudanças de comportamento como decorrentes do envelhecimento e não patológicas, devendo ser orientado pelo clínico veterinário. Além disso, é importante conduzir a abordagem ao paciente neurogeriátrico de maneira abrangente, diferenciando e descartando suspeitas das mais diversas etiologias, antes de instituir algum tratamento ou definir o prognóstico.

Referências

- Landsberg GM, Nichol J, Araujo JA. Cognitive dysfunction syndrome: A disease of canine and feline brain aging. *Vet Clin N Am-Small* , 2012; 42 (4):749-768.
- Neilson JC, Hart BL, Cliff KD, Ruehl WW. Prevalence of behavioral changes associated with age-related cognitive impairment in dogs. *J Am Vet Med Assoc*, 2001; 218(11):1787-1791.
- Pantoja L. N. Contribuição ao diagnóstico clínico da disfunção cognitiva canina. [Dissertação de Mestrado em Medicina Veterinária]. Rio de Janeiro: Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, 2010.
- Salvin HE, McGreevy PD, Sachdev PS, Valenzuela MJ. Under diagnosis of canine cognitive dysfunction: A cross-sectional survey of older companion dogs. *Vet J* 2010; 184(3):277-281.
- Head E. *Neurobiology of the aging dog*. Age 2011; 33(3):485-496.
- Braund KG. *Clinical syndromes in veterinary neurology*. 2.ed. St. Louis Mosby; 1994.
- Landsberg GM, Deporter T, Araujo JA. Clinical signs and management of anxiety, sleeplessness, and cognitive dysfunction in the senior pet. *Vet Clin N Am-Small* 2011, 41(3):565-590.
- Davies M. The nervous system. In: Davies M. editor. *Canine and Feline Geriatrics*. 1st ed Oxford, London, Wiley-Blackwell; 1996. p.10-15.
- Davies M. Geriatric screening in first opinion practice—results from 45 dogs. *J Small Anim Pract* , 2012, 53(9): 507-513.
- Hoskins JD. Nervous System. In: Hoskins JD. Editor. *Geriatrics and gerontology of the dog and cat*. 2nd ed. Philadelphia, Saunders. 2004. p.395-402.
- Salvin HE, McGreevy PD, Sachdev PS, Valenzuela MJ. The canine cognitive dysfunction rating scale (CCDR): a data-driven and ecologically relevant assessment tool. *Vet J*, 2011 188(3):331-6.
- Ruehl WW, Hart BL. Canine Cognitive Dysfunction. In: Dodman NH, Shuster L. editors. *Psychopharmacology of Animal Behavior Disorders*. 1st ed. Oxford, London, Wiley-Blackwell 1998, p. 283-304.
- Osella M C, 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. *Appl Anim Behav Sci* 2007; 105(4):297-310.
- Bennett S. Cognitive dysfunction in dogs: Pathologic neurodegeneration or just growing older? *Vet J* 2012; 194(2):141-142.
- Le Couter RA. A comment on cognitive dysfunction. *Clinician's Brief* 2013; (12):16.
- Studzinski CM, Araujo JA, Milgram NW. The canine model of human cognitive aging and dementia: Pharmacological validity of the model for assessment of human cognitive-enhancing drugs. *Prog Neuro-Psychoph* 2005; 29: 489-498.
- Helcker MCT, Santos FH, Amorim RM. Testes para avaliação das funções cognitivas de memória e aprendizado em cães. *Neurobiologia*, 2010; 73(4), 141-151.
- Azkona G, García-Belenguier S, Chacón G, Rosado B, León M, Palacio J. Prevalence and risk factors of behavioural changes associated with age-related cognitive impairment in geriatric dogs. *J Small Anim Pract*. 2009; 50(2):87-91.
- Heath SE, Barabas S, Craze PG. Nutritional supplementation in cases of canine cognitive dysfunction. A clinical trial. *Appl Anim Behav Sci*; 2007;105(4): 284-296.
- Dowling AL, Head E. Antioxidants in the canine model of human aging. *BBA-MOL BASIS DIS* ; 2012; 1822 (5):685-689.
- Head E, Rofina J, Zicker S. Oxidative stress, aging, and central nervous system disease in the canine model of human brain aging. *Vet Clin N Am-Small* ; 2008; 38(1):167-178.
- Campbell S, Trettien A, Kozan B. A Noncomparative Open-Label Study Evaluating the Effect of Selegiline Hydrochloride in a Clinical Setting. *Vet Therapeut* , 2001; 2(1): 24-39.
- Davies M. Geriatric clinics in practice. *Veterinary Focus*. 2012; 22(2):15-22.
- Landsberg G, Araujo JA. Behaviour problems in geriatric pets. *Vet Clin N Am-Small* , 2005; 35(3):675-698.
- Gruen ME. How to treat cognitive dysfunction. *Clinician's brief*, 2013; (12)13-15.
- Bagley RS. Common neurological diseases of older animals. *Vet Clin North Am. Small Animal Practice* 1987; 27(6): 1451-1486.
- Manteca, X. Nutrition and behaviour in senior dogs. *Top Companion Anim M* 2011; 26(1), 33-36.
- Vasconcelos RS, Amaral HA do, Kuci CC, Moretti M, Brunetto MA, Ramos D. Disfunção cognitiva em cães idosos: avaliação clínica e estratégias terapêuticas. *Clín Vet*, 2013; 103: 62-70.
- Lamb CR, Croson PJ, Cappello R, Cherubini GB. Magnetic resonance imaging findings in 25 dogs with inflammatory cerebrospinal fluid. *Vet Radiol Ultrasoun* 2005; 46(1),17-22.
- Garosi LS. Cerebrovascular disease in dogs and cats. *Vet Clin N Am-Small* 2010; 40(1):65-79.
- Babicsak VR, Machado VMV, Santos DR, Zardo KM, Campos LA. Aspectos de infartos isquêmicos em cães na tomografia computadorizada e ressonância magnética. *Vet. Zootec*. 2011; 18(2):208-213.
- Rème CA, Dramard V, Kern L, Hofmans J, Halsberghe C, Mombiola, DV. Effect of S-adenosylmethionine tablets on the reduction of age-related mental decline in dogs: a double-blinded, placebo-controlled trial. *Vet Therapeut*: 2007, 9(2):69-82.
- Fernandez VL, Bernardini M. *Enfermidades Metabólicas*. In: Fernandez VL, Bernardini M. editores. *Neurologia em cães e gatos*; São Paulo, Editora MedVet, 2006. P. 244-245.
- Fors S. Neuromuscular manifestations of hypothyroidism in dogs. *EJCAP*, 2007; 17(2):173-178.
- Mooney CT, Peterson ME. Canine hypothyroidism. In: Mooney C T, Peterson ME. Editores. *BSAVA Manual of Canine and Feline Endocrinology*, 4st ed London, Inglaterra: BSAV; 2012. p.63-70.
- Daminet S. Canine hypothyroidism: clinical aspects. Progress in diagnosis. Pitfalls in the diagnosis and treatment. In: *European Veterinary Conference, Amsterdam. Proceedings...Amsterdam:EVC, 2008. P.41-44*
- Vitale CV, Olby NJ. Neurologic dysfunction in hypothyroid, hyperlipidemic Labrador Retrievers. *J Vet Intern Med* 2007; 21(6)1316-1322.
- Bertalan A, Kent M, Glass E. Neurologic manifestations of hypothyroidism in dogs. *Comp Cont Educ Pract* 2013; 35(3):E2.

Doenças cerebrais no cão idoso

39. Jaggy A, Oliver JE, Ferguson DC, Mahaffey EA, Jun TG. Neurological manifestations of hypothyroidism: a retrospective study of 29 dogs. *J Vet Intern Med* 1994; 89(5):328-336.
40. Higgins MA, Rossmeis JH, Panciera D L. Hypothyroidism Associated Central Vestibular Disease in 10 Dogs: 1999–2005. *J Vet Intern Med* 2006; 20(6):1363-1369.
41. Peterson ME. Pitfalls in the diagnosis of canine hypothyroidism. Proceedings of the Southern European Veterinary Conference and Congress Nacional AVEPA, Barcelona, Espanha, 2012. Disponível em: <http://www.ivas.org/proceedings/sevc/2012/lectures/eng/106.pdf>
42. Mc Connell JF, Garosi L, Platt SR. Magnetic resonance imaging findings of presumed cerebellar cerebrovascular accident in twelve dogs. *Vet Radiol Ultrasound* 2005; 46(1):1-10.
43. Garosi LS. "Stroke" in small animals: Does it exist? In: International Congress of the Italian Association of Companion Animal Veterinarians. 2006. Disponível em: http://www.ivas.org/proceedings/scivac/2006/garosi1_en.pdf?LA=1
44. Platt S. Canine Stroke. Proceedings of the 33rd World Small Animal Veterinary Congress. Dublin, Irlanda, 2008. Disponível em: <http://www.ivas.org/proceedings/wsava/2008/lecture18/153.pdf?LA=1>
45. Gaiteiro L. Cerebrovascular accidents in dogs: Why it occurs, what to investigate and how to treat. *Small Animal Veterinary Rounds*, 2012; 1(7). Disponível em: <https://www.yumpu.com/en/document/view/16461978/cerebrovascular-accidents-in-dogs-small-animal-veterinary-rounds>.
46. Lorenz M. Stupor and Coma. In: Lorenz M, Coates JR, Kent M. editors, *Handbook of Veterinary Neurology*. 5ed, St Louis Elsevier Saunders; 2006. p.346-383.
47. Garosi LS. Advanced diagnostic imaging in cerebrovascular accident. International Congress of the Italian Association of Companion Animal Veterinarians, Rimini, Itália, 2006. Disponível em: http://www.ivas.org/proceedings/scivac/2006/garosi2_en.pdf?LA=1
48. Salgado M, Cortes Y. Hepatic encephalopathy: etiology, pathogenesis, and clinical signs. *Comp Cont Educ Pract* 2013; 35(6):E1-8.
49. Salgado M, Cortes Y. Hepatic encephalopathy: diagnosis and treatment. *Comp Cont Educ Pract* ; 2013; 35(6):E1-9
50. Buob S, Johnston AN, Webster CRL. Portal hypertension: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *J Vet Intern Med* 2011; 25(2):169-186.
51. Pratschke KM. Canine portosystemic shunts: an overview of diagnosis and treatment options. *Veterinary Focus* 2010; 20 (3): 9-15.
52. Galvão JFB, Center, SA. Fluid, Electrolyte, and Acid-Base disturbances in liver disease. In: DiBartola SP. Ed. *Fluid, Electrolyte and Acid Base Disorders*. 4th ed, St Louis Missouri, Saunders Elsevier, 2012; p.456-499.
53. Rothuizen, J. Important clinical syndromes associated with liver disease. *Vet Clin N Am-Small* 2009; 39(3):419-437.
54. Ruland K, Fischer A, Hartmann K. Sensitivity and specificity of fasting ammonia and serum bile acids in the diagnosis of portosystemic shunts in dogs and cats. *Vet Clin Path* 2010; 39(1): 57-64.
55. Moon SJ, Kim JW, Kang BT, Lim CY, Park HM. Magnetic resonance imaging findings of hepatic encephalopathy in a dog with a portosystemic shunt. *J Vet Med Sci* 2012; 74(3):361-366.
56. Morita TY, Michimae Y, Sawada M, Sato K, Hikasa Y, Shimada A. Severe involvement of cerebral neopallidum in a dog with hepatic encephalopathy. *Vet Pathol* 2004; 41(4): 442-445.
57. Gow AG, Marques AIC, Yool DA, Duncan A, Mellanby RJ. Whole blood manganese concentrations in dogs with congenital portosystemic shunts. *J Vet Intern Med* 2010; 24(1): 90-96.
58. Long S. Neoplasia of the nervous system. In: Braund's Clinical Neurology in Small Animals: Localization, Diagnosis and Treatment, Braund KG. (Ed.). Internet Publisher: International Veterinary Information Service, New York, (www.ivas.org).
59. Song RB, Vite C H, Bradley CW, Cross J R. Postmortem Evaluation of 435 Cases of Intracranial Neoplasia in Dogs and Relationship of Neoplasm with Breed, Age, and Body Weight. *J Vet Intern Med* 2013; 27(5):1143-1152.
60. Snyder JM, Shofer FS, Winkle TJ, Massicotte C. Canine intracranial primary neoplasia: 173 cases (1986–2003). *J Vet Intern Med* 2006; 20(3):669-675.
61. Snyder JM, Lipitz L, Skorupski KA, Shofer FS, Van Winkle TJ. Secondary intracranial neoplasia in the dog: 177 cases (1986–2003). *J Vet Intern Med* 2008; 22(1):172-177.
62. Horta RS, Martins BD, Lavalle GE, Costa MD, De Araújo RB. Neoplasias intracranianas em pequenos animais-Revisão de literatura. *Acta Vet. Brasílica* 2013; 7(4):272-281.
63. Bley CR, Sumova A, Roos M, Kaser Hotz B. Irradiation of brain tumors in dogs with neurologic disease. *J Vet Intern Med* 2005; 19(6):849-854.
64. Schwartz M, Lamb CR, Brodbelt DC, Volk HA. Canine intracranial neoplasia: clinical risk factors for development of epileptic seizures. *J Small Anim Pract* 2011; 52(12):632-637.
65. Rossmeis J, Pancotto T. Intracranial neoplasia and secondary pathological effects. In: Platt S, Garosi L. *Small Animal Neurological Emergencies*, Manson Publishing Ltda, London, p.461-478, 2012.
66. Alves A, Prada J, Almeida JM, Pires I, Queiroga F, Platt SR, Varejão A.S.P. Primary and secondary tumours occurring simultaneously in the brain of a dog. *J Small Anim Pract* 2006; 47(10):607-610.
67. Bahr Arias MV. Dicas essenciais para o controle da epilepsia em cães e gatos. *Clin Vet* 2009; 81:26-35.
68. Palus V, Volk HA, Lamb CR, Targett MP, Cherubini GB. MRI features of CNS lymphoma in dogs and cats. *Vet Radiol Ultrasound*, v.53 n.1, p.44-49, 2012.
69. Wolff CA, Holmes SP, Young BD, Chen AV, Kent M, Platt SR, Levine JM. Magnetic resonance imaging for the differentiation of neoplastic, inflammatory, and cerebrovascular brain disease in dogs. *J Vet Intern Med*, v.26 n.3, p.589-597, 2012.
70. Wisner ER, Dickinson PJ, Higgins RJ. Magnetic resonance imaging features of canine intracranial neoplasia. *Vet Radiol Ultrasound*, v.52 n.1, p.52-61, 2011.
71. Platt SR, Alleman AR, Lanz OI, Chrisman C L. Comparison of Fine Needle Aspiration and Surgical Tissue Biopsy in the Diagnosis of Canine Brain Tumors. *Vet Surg* 2002.; 31(1):65-69.
72. Van Meervenne S, Verhoeven P S, Vos J, Gielen IMVL, Polis I, Van Ham LML. Comparison between symptomatic treatment and lomustine supplementation in 71 dogs with intracranial, space-occupying lesions. *Vet Comp Oncol* 2014; 12(1):67-77;

Recebido para publicação em: 06/02/2016.
Enviado para análise em: 13/02/2016.
Aceito para publicação em: 29/02/2016.