

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS VETERINÁRIAS**

**CARACTERIZAÇÃO PATOLÓGICA DAS DOENÇAS BACTERIANAS
SISTÊMICAS COM ENVOLVIMENTO DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL DE
CÃES**

FELIPE AUATT BATISTA DE SOUSA

PORTO ALEGRE

2022

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS VETERINÁRIAS**

**CARACTERIZAÇÃO PATOLÓGICA DAS DOENÇAS BACTERIANAS
SISTÊMICAS COM ENVOLVIMENTO DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL DE
CÃES**

Autor: Felipe Auatt Batista de Sousa.

**Dissertação apresentada como requisito
parcial à obtenção do grau de Mestre em
Ciências Veterinárias na área de Patologia
Animal e Patologia Clínica.**

Orientador: Prof. Dr. Saulo Petinatti
Pavarini.

Coorientador: Matheus Viezzer Bianchi

PORTO ALEGRE

2022

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES)- Código de Financiamento 001.

CIP - Catalogação na Publicação

Auatt Batista de Sousa, Felipe
Caracterização patológica das doenças bacterianas sistêmicas com envolvimento do sistema nervoso central de cães / Felipe Auatt Batista de Sousa. -- 2022.
35 f.
Orientador: Saulo Petinatti Pavarini.

Coorientador: Matheus Viezzer Bianchi.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Veterinária, Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Porto Alegre, BR-RS, 2022.

1. endocardite. 2. septicemia. 3. neurotuberculose. 4. canino. I. Petinatti Pavarini, Saulo, orient. II. Viezzer Bianchi, Matheus, coorient. III. Título.


Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

FELIPE AUATT BATISTA DE SOUSA

CARACTERIZAÇÃO PATOLÓGICA DAS DOENÇAS BACTERIANAS SISTÊMICAS
COM ENVOLVIMENTO DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL DE CÃES NO RIO
GRANDE DO SUL

Aprovado em Porto Alegre, 23 FEV 2022.

APROVADO POR:



Prof. Dr. Saulo Petinatti Pavarini

Orientador e Presidente da Comissão



Prof. Dr. Welden Panziera

Membro da comissão



Prof. Dr. Eduardo Conceição de Oliveira

Membro da comissão



Dr. Fernando Froner Argenta

Membro da comissão

RESUMO

As encefalopatias bacterianas são incomuns na espécie canina e geralmente estão relacionadas a processos septicêmicos, extensão direta de estruturas adjacentes e à endocardite. Os principais aspectos patológicos dessas condições no sistema nervoso central são pouco estudados. Dessa forma, este trabalho tem como objetivo determinar a frequência, as características macroscópicas e microscópicas, e as etiologias mais comuns das lesões encefálicas que podem se manifestar em cães com doença bacteriana sistêmica. Foi conduzido um estudo retrospectivo nos arquivos de necropsia do Setor de Patologia Veterinária da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, de janeiro de 2005 a dezembro de 2020, em busca de casos de cães diagnosticados com endocardite, septicemia e tuberculose generalizada. Lesões concomitantes no encéfalo foram observadas em 33 cães com endocardite, em nove cães com septicemia e em um cão com tuberculose generalizada. Na maioria dos casos de endocardite (27/33) foram observadas lesões encefálicas macroscópicas. Na histologia, foram observadas lesões neurológicas meningeais em 28/33 cães, sendo estas lesões divididas em três padrões: hemorrágico (27/28), vascular (25/28) e celular (13/28). Todos os 33 cães apresentaram lesões no neurópilo, sendo estas enquadradas em quatro padrões: vascular ligado ao neurópilo (17/33); microabscedativo ligado ao neurópilo (14/33); isquêmico hemorrágico ligado ao neurópilo (14/33); e isquêmico celular ligado ao neurópilo (2/33). Nos casos de septicemia, lesões neurológicas macroscópicas foram observadas em 4/9 casos, com predomínio de cães jovens com menos de três meses de idade. Lesões neurológicas microscópicas foram observadas em todos os nove cães com septicemia e agrupadas em três padrões: meningeal (9/9), encefálico (6/9) e ventricular (4/9). No cão com neurotuberculose havia acentuado espessamento em leptomeninges da região basilar do encéfalo. À histologia havia acentuado infiltrado inflamatório de macrófagos epitelioides, células gigantes multinucleadas e moderada proliferação de tecido conjuntivo fibroso, por vezes circundando áreas de necrose caseosa e vasos sanguíneos. Nos casos de endocardite houve predomínio de lesões encefálicas sugestivas de reperfusão cerebral. Já nas septicemias, as alterações foram infrequentes e, quando presentes, envolveram difusamente as meninges e ocasionalmente o sistema ventricular de cães jovens. A neurotuberculose em cães foi infrequente e possivelmente relacionada ao agravamento da tuberculose disseminada.

Palavras-chave: endocardite, septicemia, neurotuberculose, canino.

ABSTRACT

Bacterial encephalopathies are uncommon in the canine species, and they are usually related to septicemic processes, direct extension of adjacent structures and endocarditis. The main pathological aspects of these conditions in the central nervous system are poorly studied. Thus, this work aimed to determine the frequency, gross and microscopic characteristics, and the most common etiologies of encephalic lesions that may manifest in dogs with systemic bacterial diseases. A retrospective study was conducted using the necropsy archives from the Veterinary Pathology Laboratory of the Universidade Federal do Rio Grande do Sul, from January 2005 to January 2020, in search of cases of dogs diagnosed with endocarditis, septicemia and generalized tuberculosis. Concomitant brain injuries were observed in 33 dogs with endocarditis, in nine dogs with septicemia, and in one dog with generalized tuberculosis. Gross encephalic injuries were observed macroscopically in most cases of endocarditis (27/33). Histologically, neurological injuries were observed in 28/33 dogs, with the lesions divided in three patterns: hemorrhagic (27/28), vascular (25/28) and cellular (13/28). All 33 dogs had lesions in the neuropil, which were grouped into four patterns: vascular linked to the neuropil (17/33); microabscedative linked to the neuropil (14/33); hemorrhagic ischemic linked to the neuropil (14/33); and cellular ischemic linked to the neuropil (14/33). In the cases of septicemia, gross neurological lesions were observed in 4/9 cases, affecting a majority of young dogs under three months of age. Microscopic neurological lesions were observed in all nine dogs with septicemia and grouped into three patterns: meningeal (9/9), encephalic (6/9) and ventricular (4/9). In the dog with neurotuberculosis, there was accentuated thickening of the leptomeninges in the basilar region of the brain. Histology showed accentuated inflammatory infiltrate of epithelioid macrophages, multinucleated giant cells, and moderate proliferation of fibrous connective tissue, sometimes surrounding areas of caseous necrosis and blood vessels. In the cases of endocarditis, there was a predominance of brain injuries suggestive of cerebral reperfusion. In the septicemias, neurological lesions were infrequent and, when present, they involved the meninges diffusely and, occasionally, the ventricular system of young dogs. Neurotuberculosis in dogs was infrequent and possibly related to the worsening of disseminated tuberculosis.

Keywords: *endocarditis, septicemia, neurotuberculosis, canine.*

SUMÁRIO

<u>1.INTRODUÇÃO</u>	8
<u>2.ARTIGO</u>	11
<u>3.CONSIDERAÇÕES FINAIS</u>	32
<u>REFERÊNCIAS</u>	33

1. INTRODUÇÃO

As encefalopatias inflamatórias constituem um grupo importante de doenças neurológicas na espécie canina, e representam um desafio diagnóstico para os médicos veterinários (CANTILE & YOUSSEF, 2016). Entre as etiologias mais frequentes, estão as encefalites virais, bacterianas, fúngicas e por protozoários (ZACHARY, 2017). Causas bacterianas são incomuns e geralmente estão relacionadas a processos septicêmicos, extensão direta de estruturas adjacentes e por endocardite (IRWIN & PARRY, 1999; ROBINSON & ROBINSON, 2016). Essas lesões apresentam caráter tipicamente agudo, no qual o infiltrado inflamatório assume um padrão essencialmente supurativo, com ocasional formação de microabscessos e malácia (CANTILE & YOUSSEF, 2016).

Lesões neurológicas decorrentes de trombose ou tromboembolismo com formação de infartos e/ou abscessos são frequentemente atribuídas a endocardite (VANDEVELDE, 2012). Nos cães, essa condição afeta principalmente a valva atrioventricular esquerda, possivelmente por sofrer maior desgaste fisiológico por conta do trauma de aposição de suas margens, bem como por estar submetida a uma pressão sanguínea mais intensa, o que facilita a adesão e a multiplicação de microrganismos em sua superfície (ROBINSON & ROBINSON, 2016, MILLER *et al.*, 2017). As bactérias são responsáveis por mais de 90% das endocardites valvares em cães e os agentes mais frequentes são: *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp. e *Escherichia coli* (FRANCESCO *et al.*, 2013). As consequências da endocardite valvar incluem insuficiência cardíaca congestiva por estenose ou insuficiência valvular e tromboembolismo bacteriano com formação de abscessos e infartos em diversos órgãos, como pulmões, rins, baço, fígado e sistema nervoso central (SNC) (ROBINSON & ROBINSON, 2016).

A principal característica da lesão encefálica associada a endocardite valvar é o desenvolvimento de necrose isquêmica por diminuição ou interrupção do aporte sanguíneo (VANDEVELDE, 2012). O encéfalo é considerado um dos órgãos mais sensíveis à redução do fluxo sanguíneo e ao estresse oxidativo por possuir alta demanda metabólica, grande quantidade de ácidos graxos e reservas de ferro, além de baixa capacidade de resposta contra espécies reativas de oxigênio (ERO) ou radicais livres (TARDINI & YOSHIDA, 2003; VANDEVELDE, 2012; CANTILE & YOUSSEF, 2016). Dessa forma, é necessário um fluxo constante de sangue para que haja fornecimento adequado de oxigênio e glicose (ZACHARY, 2017). Nesse sentido, a isquemia vascular e a hipóxia provocam alterações encefálicas graves e muitas vezes irreversíveis (VANDEVELDE, 2012).

Os eventos isquêmicos no SNC podem ser classificados de acordo com o tempo de duração da obstrução vascular, com características permanentes ou transitórios (BLOMGREN *et al.*, 2003; VANDEVELDE, 2012; KALARIA *et al.*, 2015). Na isquemia permanente não há retorno do fluxo sanguíneo aos vasos inicialmente obstruídos, ao contrário do que ocorre na isquemia transitória, onde ocorre, após um determinado período de tempo, o retorno da volemia local (KALARIA *et al.*, 2015). Denomina-se de reperfusão o evento caracterizado pelo restabelecimento do fluxo sanguíneo vascular a um tecido previamente submetido a uma injúria isquêmica inicial (BLOMGREN *et al.*, 2003).

Durante a reperfusão ocorre a liberação de mediadores inflamatórios, como interleucina 1 (IL-1), óxido nítrico (ON) e fator de necrose tumoral alfa (TNF α), os quais estimulam direta ou indiretamente a produção de ERO (HARUKUNI & BHARDWAJ, 2006). O restabelecimento do fluxo sanguíneo também fornece oxigênio adicional, que se combina com elétrons mitocondriais formando ainda mais ERO (OHTAKI *et al.*, 2005). A peroxidação dos ácidos graxos das membranas celulares e a alteração das bombas iônicas celulares causadas pelos radicais livres predispõem ao desenvolvimento de lesões vasculares caracterizadas por vasculite, hemorragia e edema (ZEMKE *et al.*, 2004; KUNZ *et al.*, 2010).

A septicemia se caracteriza pela presença e multiplicação de microrganismos no interior do leito vascular, gerando um processo inflamatório disseminado (SILVERSTEIN & OTTO, 2012). A geração de citocinas, cininas, aminas vasoativas e mediadores lipídicos combinada ao dano endotelial disseminado provoca graves distúrbios circulatórios (RADAELLI & PLATT, 2002; KALARIA *et al.*, 2015). Sequelas comuns dos quadros de sepse incluem coagulação intravascular disseminada (CID) e choque séptico (ZACHARY, 2017). A porta de entrada inicial dos agentes pode ser oral, cirúrgica, umbilical, pulmonar ou intestinal por translocação bacteriana em animais imunodebilitados (LOURENÇO & FERREIRA, 2015).

Em cães, é mais comum que animais neonatos sejam afetados por septicemia e essa é denominada de septicemia neonatal (LOURENÇO & FERREIRA, 2015). As principais causas incluem falta de ingestão de colostro pelo cão, imaturidade imunológica e características fisioanatômicas (BJURSTRÖM, 1993; LOURENÇO & FERREIRA, 2015). A incidência e a patogenia da sepse, bem como da septicemia neonatal canina no SNC de cães, ainda não foram totalmente estabelecidas (SILVERSTEIN & OTTO, 2012). Os principais agentes bacterianos envolvidos na septicemia neonatal canina são *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus canis* e *Escherichia coli*, que normalmente são encontrados se multiplicando no leito vascular ou no interior de êmbolos (SILVERSTEIN & OTTO, 2012; LOURENÇO & FERREIRA, 2015). *Streptococcus canis* é o principal agente infeccioso isolado nesses casos, e a infecção

normalmente ocorre de forma oportunista na ocasião do parto devido ao agente ser comensal do canal vaginal da fêmea (IRWIN & PARRY, 1999; LAMM *et al.*, 2010). Os achados macroscópicos na septicemia neonatal canina são, na maioria das vezes, inespecíficos ou ausentes (ZACHARY, 2017). Na histologia, pode haver lesão disseminada do endotélio vascular em diversos tecidos, bem como infiltrado inflamatório predominantemente neutrofílico, edema e microtrombose (ROBINSON & ROBINSON, 2016).

A tuberculose é uma doença infectocontagiosa disseminada que afeta diversos animais e inclui bactérias da espécie *Mycobacterium tuberculosis* e suas variantes (*M. tuberculosis* var. *tuberculosis*, *M. tuberculosis* var. *bovis*, *M. tuberculosis* var. *africanum*, *M. tuberculosis* var. *microti* entre outros) (RIOJAS *et al.*, 2018). Sua importância epidemiológica em veterinária se concentra em bovinos, relacionada a questões de saúde pública (THAKUR *et al.*, 2011). Em cães, a ocorrência de tuberculose é rara e assume uma característica de antropozoonose, que tem como principais transmissores os seres humanos (GREENE & GUNN-MOORE, 2012). *M. tuberculosis* é a principal espécie envolvida nesses casos, e o cão adquire a doença por contato prolongado com aerossóis de pacientes humanos infectados (LÓPEZ & MARTINSON, 2017).

Macroscopicamente, a tuberculose canina se apresenta na forma de nódulos de diferentes tamanhos observados principalmente no parênquima pulmonar e linfonodos, e ocasionalmente pode afetar outros órgãos (CASWELL & WILLIAMS, 2016; LÓPEZ & MARTINSON, 2017). À histologia, as nodulações são constituídas por áreas centrais de necrose, eventualmente com mineralização, circundadas por abundante quantidade de macrófagos epitelioides, células gigantes multinucleadas e linfócitos (CASWELL & WILLIAMS, 2016). O acometimento neurológico por micobactérias é bem documentado em humanos e bovinos (KALARIA *et al.*, 2015; KONRADT *et al.*, 2016; SILVEIRA *et al.*, 2018; CHERIAN *et al.*, 2021) e infrequente nos caninos (VANDEVELDE, 2012; GREENE & GUNN-MOORE, 2012).

Este trabalho tem como objetivos determinar a frequência e as características macroscópicas e microscópicas das principais lesões encefálicas que podem se manifestar em cães com endocardite valvar bacteriana, septicemia e tuberculose diagnosticados na Região Metropolitana de Porto Alegre, no período de janeiro de 2005 a dezembro de 2020, bem como identificar agentes etiológicos envolvidos e determinar possíveis características epidemiológicas relacionadas.

2. ARTIGO

Nesse item é apresentado o artigo intitulado “Caracterização patológica das doenças bacterianas sistêmicas com envolvimento do sistema nervoso central de cães” a ser submetido ao periódico “*Journal of Comparative Pathology*”.

1 **Pathological characterization of systemic bacterial diseases involving the**
2 **central nervous system of dogs**

3

4 **Felipe Auatt Batista de Sousa*, Anderson Gris*, Joanna Vargas Zillig**
5 **Echenique*, Alanna Serpa Stolf*, David Driemeier*, Luciana Sonne*, Matheus**
6 **Viezzer Bianchi*, Saulo Petinatti Pavarini***

7

8 *Setor de Patologia Veterinária, Faculdade de Veterinária, Universidade Federal do
9 Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brazil.

10

11 Corresponding author: Felipe Auatt Batista de Sousa, Setor de Patologia Veterinária,
12 Faculdade de Veterinária, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Av.
13 Bento Gonçalves, 9090, Agronomia, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, 91540-000,
14 Brazil. Phone: (51) 3308-6107. Email: felipeauatt@gmail.com

15

16 **ABSTRACT**

17 Bacterial encephalopathies are uncommon in the canine species, and they are usually
18 related to septicemic processes, direct extension of adjacent structures and
19 endocarditis. The main pathological aspects of these conditions in the central nervous
20 system are poorly studied. Thus, this work aimed to determine the frequency , gross
21 and microscopic characteristics, and the most common etiologies of encephalic lesions
22 that may manifest in dogs with systemic bacterial diseases. A retrospective study was
23 conducted using the necropsy archives from the Veterinary Pathology Laboratory of
24 the Universidade Federal do Rio Grande do Sul, from January 2005 to January 2020,
25 in search of cases of dogs diagnosed with endocarditis, septicemia and generalized

26 tuberculosis. Concomitant brain injuries were observed in 33 dogs with endocarditis, in
27 nine dogs with septicemia, and in one dog with generalized tuberculosis. Gross
28 encephalic injuries were observed macroscopically in most cases of endocarditis
29 (27/33). Histologically, neurological injuries were observed in 28/33 dogs, with the
30 lesions divided in three patterns: hemorrhagic (27/28), vascular (25/28) and cellular
31 (13/28). All 33 dogs had lesions in the neuropil, which were grouped into four patterns:
32 vascular linked to the neuropil (17/33); microabscedative linked to the neuropil (14/33);
33 hemorrhagic ischemic linked to the neuropil (14/33); and cellular ischemic linked to the
34 neuropil (14/33). to the neuropil (14/33) to the neuropil (2/33). In the cases of
35 septicemia, gross neurological lesions were observed in 4/9 cases, affecting a majority
36 of young dogs under three months of age. Microscopic neurological lesions were
37 observed in all nine dogs with septicemia and grouped into three patterns: meningeal
38 (9/9), encephalic (6/9) and ventricular (4/9). In the dog with neurotuberculosis, there
39 was accentuated thickening of the leptomeninges in the basilar region of the brain.
40 Histology showed accentuated inflammatory infiltrate of epithelioid macrophages,
41 multinucleated giant cells, and moderate proliferation of fibrous connective tissue,
42 sometimes surrounding areas of caseous necrosis and blood vessels. In the cases of
43 endocarditis, there was a predominance of brain injuries suggestive of cerebral
44 reperfusion. In the septicemias, neurological lesions were infrequent and, when
45 present, they involved the meninges diffusely and, occasionally, the ventricular system
46 of young dogs. Neurotuberculosis in dogs was infrequent and possibly related to the
47 worsening of disseminated tuberculosis.

48 **Keywords:** endocarditis, septicemia, neurotuberculosis, canine.

49

50 As encefalopatias inflamatórias constituem um grupo importante de doenças
51 neurológicas na espécie canina e são um verdadeiro desafio diagnóstico (Cantile
52 and Youssef, 2016). Causas bacterianas são incomuns e podem estar relacionadas
53 a processos septicêmicos, extensão direta de estruturas adjacentes ou por
54 consequências circulatórias da endocardite (Irwin and Parry, 1999; Robinson and
55 Robinson, 2016).

56 A principal característica da lesão encefálica associada a endocardite valvar é
57 o desenvolvimento de necrose isquêmica por diminuição ou interrupção do aporte
58 sanguíneo (Vandeveldel, 2012). Esses eventos isquêmicos podem ser classificados
59 de acordo com o tempo de duração da obstrução vascular, sendo permanentes ou
60 transitórios (Blomgren *et al*, 2003; Vandeveldel, 2012; Kalaria *et al*, 2015). Na
61 isquemia permanente não há retorno do fluxo sanguíneo aos vasos inicialmente
62 obstruídos, ao contrário do que ocorre na isquemia transitória (Kalaria *et al*, 2015).
63 Denomina-se de reperfusão o evento caracterizado pelo restabelecimento do fluxo
64 sanguíneo vascular a um tecido previamente submetido a uma injúria isquêmica
65 inicial (Blomgren *et al*, 2003).

66 A septicemia se caracteriza pela presença e multiplicação de microrganismos
67 no interior do leito vascular, o que gera um processo inflamatório disseminado
68 (Silverstein and Otto, 2012). Em cães, é mais comum que animais neonatos sejam
69 afetados por septicemia, e esta é denominada de septicemia neonatal (Lourenço
70 and Ferreira, 2015).

71 A tuberculose é uma doença infectocontagiosa disseminada que afeta
72 diversos animais (Riojas *et al*, 2018). Sua importância epidemiológica em veterinária
73 se concentra em bovinos, relacionada a questões de saúde pública (Thakur *et al*,
74 2011). Em cães, a ocorrência de tuberculose é rara e assume uma característica de

75 antropozoonose, que tem como principais transmissores os seres humanos (Greene
76 and Gunn-moore, 2012). O acometimento neurológico por micobactérias é bem
77 documentado em humanos e bovinos (Kalaria *et al*, 2015; Konradt *et al*, 2016;
78 Silveira *et al*, 2018; Cherian *et al*, 2021) e infrequente nos caninos (Vandeveld,
79 2012; Greene and Gunn-moore, 2012).

80 Este trabalho tem como objetivo, caracterizar macroscopicamente e
81 microscopicamente as principais lesões encefálicas observadas em cães com
82 endocardite valvar bacteriana, septicemia e tuberculose bem como identificar os
83 agentes etiológicos envolvidos nesses casos.

84

85 **MATERIAIS E MÉTODOS**

86 Foram revisados os laudos de necropsias do arquivo do Setor de Patologia
87 Veterinária da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (SPV-UFRGS) no período
88 de janeiro de 2005 a dezembro de 2020, e selecionados casos de cães
89 diagnosticados com endocardite bacteriana, septicemia e neurotuberculose.

90 No grupo das endocardites bacterianas, o critério de inclusão consistiu a
91 presença macroscópica de vegetações em valvas atrioventriculares e/ou
92 semilunares, lesões de infarto em órgãos viscerais, como baço e rins, e lesão
93 concomitante hemorrágica no encéfalo.

94 Dos casos selecionados como septicemias bacterianas ou sepses, o critério
95 de inclusão foi haver disseminação hematogênica de microrganismos demonstrável
96 em um ou mais tecidos através de análise histopatológica com presença de
97 estruturas bacterianas ou através de cultivo bacteriano, além de lesão concomitante
98 no sistema nervoso central de caráter hemorrágico e/ou supurativo. Foram excluídos
99 dessa categoria casos com lesão neurológica supurativa de origem bacteriana,

100 como os associados às endocardites valvares, bem como aqueles em que não
101 houve repercussão sistêmica em outros órgãos, como, por exemplo, em processos
102 supurativos por extensão direta (traumas, soluções de continuidade e otites) e
103 facilitados por doenças imunossupressoras (coinfecção pelo vírus da cinomose
104 canina).

105 No grupo da neurotuberculose, o critério de inclusão foi haver formação de
106 lesão granulomatosa em meninges e neurópilo e a presença de bacilos álcool-ácido
107 resistentes evidenciados pela técnica de Ziehl-Neelsen nos tecidos do animal que
108 apresentassem alguma lesão sugestiva, como pulmões, linfonodos, encéfalo, entre
109 outros.

110 Os dados referentes à identificação dos caninos, como raça, sexo e idade, e
111 as lesões macroscópicas e microscópicas foram revisados a partir de informações
112 presentes nos laudos, bem como a partir dos registros fotográficos de necropsia e
113 compilados. As lesões macroscópicas encefálicas de cada caso foram classificadas
114 de acordo com o aspecto, localização neuroanatômica (cérebro, cerebelo e
115 meninges) e distribuição. Dos casos selecionados, realizou-se a busca dos blocos
116 de parafina arquivados para a confecção de lâminas histológicas com cortes de 3
117 μm e posterior coloração pela técnica de hematoxilina e eosina. Todas as lâminas
118 histológicas confeccionadas foram revisadas por três patologistas (FABS, MVB,
119 SPP) a fim de confirmar o diagnóstico inicial de lesão neurológica, bem como
120 detectar lesões em outros órgãos. Com base nisso, foram estabelecidos critérios
121 histológicos específicos para a caracterização de cada condição.

122 A padronização das lesões pertencentes ao grupo das endocardites com
123 repercussão neurológica foi realizada de acordo com o local neuroanatômico afetado
124 e o componente inflamatório presente, onde um caso poderia se apresentar com

125 apenas um padrão ou com padrões mesclados. Nas meninges foram definidos três
126 padrões de lesões: vascular degenerativo e necrótico leptomeningeal; inflamatório
127 leptomeningeal; e hemorrágico meningeal com/sem envolvimento do neurópilo
128 adjacente. No neurópilo cortical e cerebelar foram definidos quatro padrões
129 lesionais: vascular degenerativo e necrótico; microabscedativo; isquêmico
130 hemorrágico; e isquêmico/celular (processo obstrutivo vascular e predomínio de
131 componente inflamatório celular).

132 Para a padronização das lesões pertencentes ao grupo das septicemias com
133 repercussão neurológica, foram levadas em consideração a localização
134 neuroanatômica e a reação inflamatória presente, com três padrões histológicos
135 estabelecidos de forma individualizada ou concomitante: meningeal (alteração
136 inflamatória supurativa de distribuição multifocal restrita às leptomeninges),
137 encefálico (alterações vasculares degenerativas e necróticas), e ventricular
138 (processo inflamatório supurativo ventricular com lesões degenerativas vasculares).

139 Para a neurotuberculose, definiu-se o padrão granulomatoso, com
140 granulomas em leptomeninges, neurópilo e sistema ventricular encefálico.

141 O cultivo bacteriano foi realizado na ocasião das necropsias nos casos em
142 que lesões macroscópicas foram observadas, com colheita de fragmentos de
143 tecidos, suabes e conteúdo purulento representativos das vegetações valvares.
144 Essas amostras foram inoculadas em placas de ágar sangue (5% sangue de ovelha,
145 Mueller Hinton, Kasvi®, Brasil) e ágar MacConkey (Kasvi®, Brasil), seguidos por
146 incubação aeróbia a 37 °C por 72 h. (Markey *et al*, 2013). Na suspeita de infecção
147 sistêmica por *Mycobacterium* spp., procedeu-se com o exame histoquímico de Ziehl-
148 Neelsen.

149 Entre as limitações do trabalho, estavam disponíveis para análise histológica,
150 em sua maioria, apenas amostras de córtex telencefálico sem localização específica
151 determinada e cerebelo revestidos por suas respectivas leptomeninges, ao passo
152 que outras localizações neuroanatômicas foram avaliadas apenas quando
153 presentes. A medula espinhal não foi avaliada nesses casos.

154

155 **RESULTADOS**

156 No período de janeiro de 2005 a dezembro de 2020, 126 cães foram
157 encaminhados para a necropsia por complicações sistêmicas decorrentes de
158 endocardite bacteriana, septicemia ou tuberculose (óbito espontâneo ou eutanásia).
159 Desses cães, 63 (50%) vieram a óbito ou foram submetidos à eutanásia por
160 consequências associadas à endocardite valvar e desses 33/63 (52,3%) dos casos
161 havia comprometimento do SNC. Septicemia como causa de morte foi observada
162 em 61/126 (48,5%) casos, e em 9/61 (14,7%) dos casos havia lesão no SNC.
163 Tuberculose generalizada foi observada em 2/126 (1,5%) cães, e um cão
164 apresentou lesões no sistema nervoso central (neurotuberculose).

165 No grupo das endocardites, a idade dos caninos variou de 10 meses a 15 anos,
166 com idade média de 9,4 e mediana de 9,5 anos. A maioria dos cães afetados eram
167 sem raça definida (SRD) (12/33), seguidos por cães das raças Fila e Poodle (3/33
168 cada); Dobermann, Dogue Alemão, Pastor Alemão e São Bernardo (2/33 cada);
169 Boxer, Chow Chow, Labrador Retriever, Lhasa Apso, Pitbull, Shih-tzu e Rottweiler
170 (um caso cada). Em relação ao sexo, 54,5% (18/33) dos cães eram machos e 45,5%
171 (15/33) fêmeas. Macroscopicamente, foram visualizadas lesões encefálicas em
172 27/33 casos (81,8%), e consistiam em áreas multifocais (12/27 44,4%) a multifocais
173 a coalescentes (15/27 55,6%) de hemorragia em leptomeninges encefálicas,

174 distribuídas aleatoriamente, com tamanhos variados e consistência macia (Figura 1A
175 e 1B). Especialmente no córtex cerebelar (Figura 1C) e telencefálico, por vezes
176 também se estendendo ao neurópilo (Figura 1D) ou de maneira multifocal sem
177 contato com as leptomeninges (8/27; 29,6%).

178 Histologicamente, as lesões eram predominantemente leptomeningeais (28/33;
179 84,8%) com padrão hemorrágico meningeal (27/28) e vascular meningeal (25/28),
180 sendo menos frequente o padrão celular meningeal (13/28). O padrão hemorrágico
181 era caracterizado por acentuada hemorragia leptomeningeal, contínua ou não com o
182 neurópilo adjacente (sem lesão vascular aparente), ao passo que o padrão vascular
183 era caracterizado por degeneração fibrinoide da parede de vasos, exsudação de
184 fibrina, vasculite, edema perivascular, ocasional trombose e leve infiltrado de
185 neutrófilos (Figura 2A). Por sua vez, o padrão celular exibia acentuado infiltrado
186 inflamatório de neutrófilos íntegros e degenerados em leptomeninges.

187 No neurópilo observaram-se lesões em todos os 33 casos, e estas foram
188 agrupadas em quatro padrões: padrão vascular ligado ao neurópilo (17/33; 51,5%),
189 caracterizado por degeneração fibrinoide da parede de vasos, exsudação de fibrina
190 e edema perivascular; padrão microabscedativo ligado ao neurópilo, visualizado em
191 14 casos, nos quais havia infiltrado inflamatório focal ou multifocal de neutrófilos
192 íntegros e degenerados; padrão isquêmico hemorrágico ligado ao neurópilo, também
193 visualizado em 14 casos, caracterizado por área focal ou multifocal de necrose de
194 liquefação do neurópilo associada à hemorragia e raros macrófagos em atividade
195 fagocítica (células gitter); e padrão isquêmico celular ligado ao neurópilo
196 (2/33casos), definido por área focal ou multifocal de necrose de liquefação do
197 neurópilo associada a grande quantidade de células gitter e leve hemorragia. A
198 visualização de agregados bacterianos livres no interior de vasos e no neurópilo

199 nesses casos foi rara, representando apenas cinco casos de endocardite com
200 repercussão neurológica.

201 O exame bacteriológico foi realizado em 13/33 (39,3%) dos cães com
202 endocardite valvar e envolvimento neurológico, no qual identificou-se os seguintes
203 agentes: *Streptococcus canis* (2/13); *Enterococcus* sp., *E. coli* e *Enterobacter* sp.
204 (1/13); *Streptococcus* sp., *E. coli* e *Pseudomonas* sp. (1/13); *Streptococcus* alfa e
205 beta hemolítico (1/13); *Staphylococcus intermedius* e *E. coli* (1/13); *Enterobacter* sp.
206 e *Staphylococcus* coagulase positiva (1/13); *Erysipelothrix* sp. e *Enterococcus* sp.
207 (1/13); *Serratia* sp. e *E. coli* (1/13); *Klebsiella pneumoniae* (1/13); *Staphylococcus*
208 *pseudintermedius* (1/13); *Staphylococcus* sp. (1/13) e *Enterococcus* sp. (1/13).

209 No grupo das septicemias, a idade variou de 5 dias a 12 anos, com idade
210 média de 2,5 anos e mediana de 25 dias. Em 7/9 (78%) dos casos os cães tinham
211 menos de 90 dias de idade. À necropsia, alterações encefálicas foram evidenciadas
212 macroscopicamente em quatro casos e caracterizadas por acentuado acúmulo de
213 material amarelado e friável no interior do terceiro ventrículo e dos ventrículos
214 laterais, bem como nas leptomeninges do telencéfalo. Adicionalmente havia discreta
215 dilatação de ventrículos laterais (hidrocefalia não comunicante) (2/4), áreas
216 multifocais a coalescentes de hemorragia restritas às leptomeninges (1/4) e
217 acentuada hemorragia ao redor dos ventrículos laterais e terceiro ventrículo (1/4).
218 Histologicamente evidenciou-se o padrão meningeal septicêmico em todos os casos
219 9/9 (100%), com infiltrado inflamatório restrito às leptomeninges e caracterizado por
220 grande quantidade de neutrófilos íntegros e degenerados e ocasionais macrófagos.
221 O padrão encefálico septicêmico foi visto no neurópilo e nas leptomeninges de 6/9
222 (66,6%) casos, o qual era caracterizado por degeneração fibrinoide da parede de
223 vasos, exsudação de fibrina, vasculite neutrofílica e edema perivascular, com

224 trombose concomitante em três casos. O envolvimento ventricular septicêmico foi
225 evidenciado em 4/9 (44,4%) casos (um caso sem lesão macroscópica), e
226 caracterizou-se por intenso infiltrado inflamatório de neutrófilos íntegros e
227 degenerados envolvendo plexo coroide e epêndima, associado à degeneração
228 fibrinoide vascular, exsudação de fibrina, vasculite e edema perivascular. Agregados
229 bacterianos foram visualizados livres no interior de vasos e no neurópilo em três
230 casos. Foi realizado exame bacteriológico em seis casos, com identificação de
231 *Streptococcus canis* (4/6) e *Escherichia coli* (2/6).

232 Um caso de neurotuberculose foi detectado em um cão, com cinco anos de
233 idade, SRD, macho, com histórico de convívio com paciente humano portador
234 sintomático de tuberculose. À necropsia, o cão apresentava acentuado
235 espessamento leptomeningeal em região basilar do tronco encefálico estendendo-se
236 até o diencéfalo, caracterizado por nodulações amareladas multifocais a
237 coalescentes. Ao corte foi observada discreta dilatação de ventrículos laterais e
238 moderada dilatação de terceiro, quarto ventrículos e do aqueduto mesencefálico
239 (hidrocefalia não-comunicante). Lesões nodulares similares foram observadas em
240 diversos órgãos como baço, fígado, rim, pulmões e coração. No exame histológico, a
241 lesão era típica de resposta granulomatosa miliar (sistêmica) com espessamento
242 difuso das leptomeninges da região basilar do encéfalo, por vezes formando
243 nodulações, que se caracterizavam por acentuado infiltrado inflamatório de
244 macrófagos epitelioides, células gigantes multinucleadas, linfócitos, plasmócitos e
245 moderada proliferação de tecido conjuntivo fibroso, por vezes circundando áreas de
246 necrose de liquefação e/ou vasos sanguíneos. Estes, reiteradamente apresentavam
247 degeneração fibrinoide vascular, exsudação de fibrina e vasculite granulomatosa.
248 Frequentemente as lesões meningeais se estendiam para o neurópilo adjacente. A

249 coloração histológica especial de Ziehl-Nielsen revelou, no fígado, livre na necrose e
250 no interior de macrófagos, moderada quantidade de bacilo álcool-ácido resistente
251 (BAAR), que associado aos achados macroscópicos e microscópicos são
252 compatíveis com infecção por micobactérias da espécie *Mycobacterium tuberculosis*.

253

254 **DISCUSSÃO**

255 Os casos do presente estudo foram agrupados de acordo com seus aspectos
256 macroscópicos, microscópicos e, quando possível, microbiológicos, com enfoque
257 nas alterações morfológicas do SNC decorrentes das doenças bacterianas
258 sistêmicas, o que ainda é pouco estudado na espécie canina (Vandeveldt, 2012).
259 Em humanos, é bem consolidado o fato de que endocardites valvares podem ter
260 como consequência o envolvimento encefálico, com alterações histológicas
261 características como infarto com ou sem hemorragia, isquemia transitória com
262 reperfusão, meningite, abscesso cerebral e aneurismas infecciosos (Ruttman *et al*,
263 2006). Na medicina veterinária, todavia, ainda não está bem estabelecida a relação
264 entre cardiopatias e lesões neurológicas em cães.

265 Em humanos, estima-se que entre 40 e 50% dos eventos neurológicos ligados
266 à endocardite são isquemias cerebrais focais ou multifocais decorrentes da
267 interrupção do aporte sanguíneo por obstrução embólica, seguido pela isquemia
268 cerebral global que ocorre comumente nos pacientes com insuficiência cardíaca
269 congestiva, e por choque e hipotensão (Zemke *et al*, 2004; Harukuni and Bhardwaj,
270 2006; Heiro *et al*, 2007). De forma similar, no presente estudo houve um predomínio
271 de lesões vasculares e hemorrágicas multifocais, com manutenção da viabilidade
272 tecidual, o que indica patogênese obstrutiva semelhante nos animais (Cantile and
273 Youssef, 2016).

274 Com o restabelecimento do fluxo sanguíneo após o evento isquêmico
275 transitório, ocorre o fenômeno da reperfusão, em que, inicialmente, o fornecimento
276 adicional de oxigênio se encontra acima da capacidade de utilização pela célula
277 (Blomgren *et al*, 2003; Kalaria *et al*, 2015). O O₂ excedente reage com elétrons
278 mitocondriais formando espécies reativas de oxigênio (ERO), que agravam as
279 lesões preexistentes e comprometem a integridade da barreira hematoencefálica
280 (BHE). Isso predispõe ao desenvolvimento de lesões vasculares caracterizadas por
281 vasculite, hemorragia e edema (Zemke *et al*, 2004; Ohtaki *et al*, 2005; Kunz *et al*,
282 2010), como observado no presente estudo, em que houve um predomínio de
283 hemorragias e lesões vasculares nos cães com endocardite analisados.
284 Corroborando essa teoria, a não observação de estruturas bacterianas na maioria
285 dos casos reforça a possibilidade de isquemia transitória e lesão por reperfusão.

286 Nos pacientes humanos com endocardite valvar e lesão neurológica
287 concomitante, o principal agente bacteriano isolado é *Staphylococcus aureus*,
288 presente em até 60% dos casos (Cook *et al*, 2005; Sotero *et al*, 2019). Relata-se que
289 a elevada frequência de isolamento dessa bactéria seja devido a um neurotropismo
290 característico e, portanto, sua observação pode determinar risco iminente de
291 acometimento encefálico em seres humanos (García-Cabrera *et al*, 2013). Por sua
292 vez, as endocardites valvares em cães são frequentemente causadas por bactérias
293 como *E. coli.*, *Streptococcus* spp. e *Staphylococcus* spp (Francesco, 2000), o que
294 está de acordo com a maior parte das cepas isoladas no presente estudo. Todavia,
295 a elevada variabilidade de espécies e gêneros de bactérias isoladas nos cães com
296 endocardite e lesão neurológica do estudo, tornam a possibilidade de neurotropismo
297 pouco provável.

298 Em cães, as lesões macroscópicas encefálicas das septicemias bacterianas
299 tendem a ser mínimas (Zachary, 2017). Assim, o diagnóstico conclusivo exige cultivo
300 microbiológico e exame histopatológico com identificação de colônias bacterianas
301 em diversos órgãos, principalmente no interior de vasos sanguíneos, os quais
302 podem exibir inflamação e necrose de sua parede (Lamm *et al*, 2010). Além disso, a
303 encefalite septicêmica em cães é predominantemente meningeal, neutrofílica e
304 fibrino-exsudativa com raros macrófagos, linfócitos e plasmócitos (Irwin and Parry,
305 1999; Lamm *et al*, 2010; Zachary, 2017). No presente estudo, todavia, os achados
306 macroscópicos, apesar de infrequentes, envolviam difusamente as leptomeninges,
307 com focos hemorrágicos, e o sistema ventricular, predispondo necrose e
308 hidrocefalia.

309 A faixa etária no grupo das septicemias, composta majoritariamente por cães
310 com menos de três meses de idade, está de acordo com a cronologia da septicemia
311 neonatal canina, caracterizada como uma das principais causas de mortalidade na
312 espécie (Bjurström, 1993; Cantile and Youssef, 2016). Fetos e neonatos caninos são
313 mais predispostos a desenvolverem quadros septicêmicos do que outras faixas
314 etárias (Lamm *et al*, 2010) devido a falhas na transmissão de imunidade passiva
315 colostrar e a onfaloflebites (Zachary, 2017). *Streptococcus canis* é o principal agente
316 infeccioso isolado nesses casos, e a infecção normalmente ocorre de forma
317 oportunista na ocasião do parto devido a esse agente ser comensal do canal vaginal
318 da fêmea (Lamm *et al*, 2010). Portanto, infecção estreptocócica, tal qual foi
319 observada em quatro dos cães analisados no presente estudo com lesões
320 septicêmicas e envolvimento encefálico, deve sempre estar incluída nos
321 diagnósticos diferenciais para septicemia neonatal canina com ou sem envolvimento
322 neurológico.

323 É possível que o caráter predominantemente supurativo das lesões meningeais
324 e ventriculares encontradas nos cães com septicemia esteja associado aos
325 componentes da parede celular bacteriana, liberados no leito vascular ou no líquido
326 cefalorraquidiano (LCR) (Radaelli and Platt, 2002). Estes estimulam a liberação local
327 de citocinas pró-inflamatórias e prostaglandinas, que atraem principalmente
328 neutrófilos, além de causarem aumento da permeabilidade da BHE, predispondo a
329 edema vasogênico e vasculite (Radaelli and Platt, 2002; Kalaria *et al*, 2015).

330 É proposto que a injúria citotóxica é um dos principais mecanismos que
331 permitem a ruptura da barreira hematoliquórica (BHL) pelas bactérias e invasão do
332 sistema ventricular (Schlüter *et al*, 1996; Cantile and Youssef, 2016; Headley *et al*,
333 2017). Tal fenômeno depende da quantidade de microrganismos, virulência e
334 viabilidade da cepa (Tenenbaum *et al*, 2005; Kalaria *et al*, 2015). Em suínos, a
335 suilisina produzida pelo *Streptococcus suis* causa dano endotelial que irrompe a
336 BHL, além de estimular a liberação de citocinas que desempenham alterações na
337 permeabilidade e adesão da barreira (Tenenbaum *et al*, 2005). Isso permite que não
338 só a bactéria, mas também as células do sistema imune infiltram facilmente o
339 sistema ventricular, justificando a característica acentuadamente neutrofílica do
340 infiltrado inflamatório encontrado nesses casos, similarmente ao que foi observado
341 nos cães do estudo (Tenenbaum *et al*, 2005; Tenenbaum *et al*, 2009).

342 Por sua vez, o acesso ao neurópilo e às leptomeninges também exige disruptura
343 da BHE, que se dá de forma mais frequente do que a invasão da BHL (Kalaria *et al*,
344 2015; Cantile and Youssef, 2016). Relatam-se, em seres humanos, quatro
345 possibilidades não mutuamente exclusivas de travessia da BHE: via transcelular
346 (passiva ou induzida por adesão), por vasculite, pelo interior de leucócitos, e através
347 dos desmossomos (Kim, 2008). Bactérias como *E. coli* e *Streptococcus spp.*,

348 isoladas em seis cães do presente estudo, costumeiramente utilizam a via
349 transcelular por adesão como forma de romper essa barreira (Join-Lambert *et al*,
350 2010; Kalaria *et al*, 2015).

351 Micobactérias, como *Mycobacterium tuberculosis*, tendem a invadir o neurópilo,
352 as meninges e o sistema ventricular, alojadas no interior de células do sistema
353 imune, como macrófagos (Kalaria *et al*, 2015). A neurotuberculose é considerada
354 uma condição rara e complicada em humanos, que se desenvolve em
355 aproximadamente 1% dos pacientes com a forma pulmonar ou extrapulmonar da
356 doença (Kalaria *et al*, 2015; Mentula *et al*, 2020). É frequentemente relacionada a
357 indivíduos imunossuprimidos e desnutridos, sendo mais grave em crianças, com
358 maior mortalidade e risco de sequelas permanentes (Farinha *et al*, 2000). Por sua
359 vez, em bovinos, a tuberculose afeta principalmente animais jovens, e o
360 acometimento neurológico é também infrequente (Konradt *et al*, 2016).
361 Possivelmente em cães, a casuística de neurotuberculose seja semelhante ao que
362 normalmente é observado em seres humanos e bovinos, sendo provavelmente
363 decorrente de um agravamento da tuberculose generalizada.

364 Em seres humanos e caninos, infecções por *Mycobacterium bovis* estão
365 relacionadas ao consumo de leite, carne bovina e seus derivados, ao passo que a
366 tuberculose por *Mycobacterium tuberculosis* é associada ao contato prolongado com
367 aerossóis de pacientes infectados (Erwin *et al*, 2004; Sykes and Gunn-Moore, 2013).
368 No cão do presente estudo a origem da infecção é incerta, mas o contato
369 prolongado com aerossóis de paciente humano sintomático leva a crer que a rota
370 respiratória tenha sido a forma de infecção, ao contrário do que é observado na
371 infecção por *M. bovis*.

372 Em bovinos, a neurotuberculose é uma doença insidiosa onde as meninges e a
373 região basilar costumam ser os focos iniciais da lesão, que progride por expansão
374 e/ou invasão leucocitária, se disseminando para as demais porções do encéfalo
375 (Cantile and Youssef, 2016; Konradt *et al*, 2016). É descrito, ainda em bovinos,
376 espessamento leptomeningeal por nodulações amareladas de aspecto proliferativo,
377 além de dilatação de terceiro ventrículo e ventrículos laterais (Vandeveldt, 2012;
378 Konradt *et al*, 2016). Tal semelhança poderia justificar a observação de hidrocefalia
379 no cão do presente estudo, a qual seria do tipo não comunicante e atribuída à
380 interrupção do fluxo do LCR devido à compressão das aberturas laterais do quarto
381 ventrículo pela intensa leptomeningite presente na região.

382 É descrito, na espécie bovina, que a intensidade e a frequência de observação
383 dos BAAR, principalmente sob a coloração histoquímica de Ziehl-Neelsen, estão
384 diretamente relacionadas a lesões tuberculosas mais recentes (Palmer *et al*, 2007).
385 A proliferação de tecido conjuntivo fibroso ao redor de vasos sanguíneos e de áreas
386 de necrose da região basilar do encéfalo, associada à ausência de marcação
387 intracitoplasmática ou livre de BAAR, sugere um caráter mais crônico para as lesões
388 neurológicas do cão do presente estudo.

389 Endocardites em cães podem cursar com lesões neurológicas de forma
390 frequente em caninos submetidos à necropsia com alterações indicativas de
391 isquemia transitória com reperfusão cerebral e rara presença de estruturas
392 bacterianas na avaliação histopatológica. As septicemias bacterianas com
393 envolvimento encefálico foram infrequentes nos cães e, quando presentes,
394 envolveram difusamente as meninges e ocasionalmente o sistema ventricular de
395 animais jovens, e pode ocorrer como consequência de quadros de sepse neonatal.
396 A neurotuberculose em cães é uma condição rara e possivelmente relacionada ao

397 agravamento da tuberculose disseminada. A inflamação granulomatosa tende a se
398 concentrar na região basilar, e a similaridade dos achados anatomopatológicos
399 sugere patogênese semelhante ao que é normalmente observado em bovinos e
400 humanos.

401

402 **Acknowledgments:** The authors are thankful to the Conselho Nacional de
403 Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) and to the Coordenação de
404 Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) for funding this study.

405

406 **Declaration of conflicting interests:** The author(s) declared no potential conflicts of
407 interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

408 **Funding:** Financial support was supplied by Conselho Nacional de Desenvolvimento
409 Científico e Tecnológico (CNPq), Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de
410 Nível Superior (CAPES)- Finance Code 001, Fundação de Amparo à Pesquisa do
411 Rio Grande do Sul (FAPERGS), and Pró-reitoria de Pesquisa da Universidade
412 Federal do Rio Grande do Sul (Propesq/UFRGS).

413

414 REFERÊNCIAS

- 415 1. Bjurström L (1993) Aerobic bacteria occurring in the vagina of bitches with
416 reproductive disorders. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 34, 29-34.
- 417 2. Blomgren K, Zhu C, Hallin U, Hagberg H (2003) Mitochondria and ischemic
418 reperfusion damage in the adult and in the developing brain. *Biochemical and*
419 *Biophysical Research Communications*, 304, 551-559.
- 420 3. Cantile C, Youssef S (2016) Nervous System In: *Jubb, Kennedy, and Palmer's*
421 *Pathology of Domestic Animals*, v3, 6th Edit, Elsevier, St Louis, pp 350-396.
- 422 4. Cherian A, Ajitha KC, Iype T, Divya KP (2021) Neurotuberculosis: an update. *Acta*
423 *Neurologica Belgica*, 121, 11-21.

- 424 5. Cook LB, Coates JR, Dewey CW, Gordon S, Miller MW et al (2005) Vascular
425 encephalopathy associated with bacterial endocarditis in four dogs. *Journal of the*
426 *American Animal Hospital Association*,41, 252-258.
- 427 6. Duval X, lung B, Klein I, Brochet E, Thabut G et al (2010) Effect of early cerebral
428 magnetic resonance imaging on clinical decisions in infective endocarditis: a
429 prospective study. *Annals of Internal Medicine*,152, 497–504.
- 430 7. Erwin PC, Bemis DA, McCombs SB, Sheeler LL, Himelright IM (2004)
431 Mycobacterium tuberculosis transmission from human to canine. *Emerging*
432 *Infectious Diseases*, 10, 2258-2260.
- 433 8. Farinha NJ, Razali KA, Holzel H, Morgan G, Novelli VM (2000) Tuberculosis of
434 the central nervous system in children: a 20-year survey. *Journal of Infection*, 41,
435 61-68.
- 436 9. Francesco T (2000) Infectious endocarditis In: *Current Veterinary Therapy*, 8th
437 Edit, Saunders, Philadelphia, pp 768-771.
- 438 10. García-Cabrera E, Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Ivanova-Georgieva R,
439 Noureddine M (2013) Neurological complications of infective endocarditis: risk
440 factors, outcome, and impact of cardiac surgery: a multicenter observational
441 study. *Circulation*, 23, 2272-2284.
- 442 11. Greene CE, Gunn-Moore DA (2012) Mycobacterial infections in: *Infectious*
443 *Diseases of the Dog and Cat*, 4th Edit, Elsevier/Saunders, St Louis, pp 1069-1073.
- 444 12. Harukuni I, Bhardwaj A (2006) Mechanisms of brain injury after global cerebral
445 ischemia. *Neurologic clinics*, Philadelphia, 24, 1-21.
- 446 13. Headley SA, Preto-Giordano LG, Nóbrega DF, Altrão CS, Villas-Boas LA et al
447 (2017) Pyogenic Ventriculitis and Ventricular Empyema associated with
448 *Staphylococcus pseudintermedius* in a Puppy. *Journal of Comparative Pathology*,
449 156, 152-157.
- 450 14. Heiro M, Helenius H, Hurme S, Savunen T, Engblom E et al (2007) Short-term
451 and one-year outcome of infective endocarditis in adult patients treated in a
452 Finnish teaching hospital during 1980–2004. *BMC Infectious Diseases*, 7-78.
- 453 15. Hess A, Klein I, lung B, Lavallee P, Ilic-Habensus E et al (2013) Brain MRI.
454 Findings in neurologically asymptomatic patients with infective endocarditis.
455 *American Journal of Neuroradiology*, 34, 1579-1584.
- 456 16. Irwin PJ, Parry BW (1999) Streptococcal meningoencephalitis in a dog. *Journal of*
457 *the American Animal Hospital Association*, 35, 417-422.

- 458 17. Join-Lambert O, Morand PC, Carbonnelle E, Coureuil M, Bille E et al (2010).
459 Mechanisms of meningeal invasion by a bacterial extracellular pathogen, the
460 example of *Neisseria meningitidis*. *Progress in Neurobiology*, 91, 130-139.
- 461 18. Kalaria R, Ferrer I, Love S (2015) Vascular Disease, Hypoxia and Related
462 Conditions. In: *Greenfield's neuropathology*, 9th Edit, Taylor & Francis Group, pp
463 59-188.
- 464 19. Kim KS (2008) Mechanisms of microbial traversal of the blood-brain barrier.
465 *Nature Reviews Microbiology*, 6, 625-634.
- 466 20. Konradt G, Bassuino DM, Bianchi MV, Bandinelli MB, Driemeier D (2016)
467 Neurotuberculosis in cattle in southern Brazil. *Tropical Animal Health and*
468 *Production*, 48, 1089-1094.
- 469 21. Kunz A, Dirnagl U, Mergenthaler P (2010) Acute pathophysiological processes
470 after ischaemic and traumatic brain injury. *Best Practice & Research Clinical*
471 *Anaesthesiology*, Germany, 24, 495-509.
- 472 22. Lamm CG, Ferguson AC, Lehenbauer TW, Love BC (2010) Streptococcal
473 infection in dogs: a retrospective study of 393 cases. *Veterinary Pathology*, 47,
474 387-395.
- 475 23. Lourenço MLG, Ferreira H (2015) Doenças do Neonato In: *Tratado de Medicina*
476 *Interna de Cães e Gatos*, v2, Gen Roca, pp 1340-1350.
- 477 24. Markey B, Leonard F, Archambault M, Cullinane A, Maguire D (2013). The
478 streptococci and related cocci in: *Clinical Veterinary Microbiology*. 2th Edit,
479 Elsevier, pp121-134.
- 480 25. Mentula S, Karkamo V, Skrzypczak T, Seppänen J, Hyyryläinen HL et al (2020)
481 Emerging source of infection - *Mycobacterium tuberculosis* in rescue dogs: a case
482 report. *Access Microbiology*, 7, 2-11.
- 483 26. Murphy E, Cross HR, Steenbergen C (2002) Is Na/Ca exchange during ischemia
484 and reperfusion beneficial or detrimental?. *Annals of the New York Academy*
485 *Sciences*, New York, 976, 421-430.
- 486 27. Ohtaki H, Dohi K, Nakamachi T, Yofu S, Endo S et al (2005) Evaluation of brain
487 ischemia in mice. *Acta Histochemica et Cytochemica*, Kyoto, 38, 99-106.
- 488 28. Palmer MV, Waters WR, Thacker TC (2007) Lesion development and
489 immunohistochemical changes in granulomas from cattle experimentally infected
490 with *Mycobacterium bovis*. *Veterinary Pathology*, 44, 863-874.

- 491 29. Radaelli ST, Platt SR (2002) Bacterial meningoencephalomyelitis in dogs: a
492 retrospective study of 23 cases (1990-1999). *Journal of Veterinary Internal*
493 *Medicine*, 16, 159-163.
- 494 30. Riojas MA, McGough KJ, Rider-Riojas CJ, Rastogi N, Hazbón MH (2018)
495 Phylogenomic analysis of the species of the Mycobacterium tuberculosis complex
496 demonstrates that Mycobacterium africanum, Mycobacterium bovis,
497 Mycobacterium caprae, Mycobacterium microti and Mycobacterium pinnipedii are
498 later heterotypic synonyms of Mycobacterium tuberculosis. *International Journal*
499 *of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 68, 324-332.
- 500 31. Ruttman E, Willeit J, Ulmer H, Chevtchik O, Höfer D, Poewe W et al (2006)
501 Neurological outcome of septic cardioembolic stroke after infective endocarditis.
502 *Stroke*, 37, 2094-2099.
- 503 32. Schlüter D, Chahoud S, Lassmann H, Schumann A, Hof H et al (1996)
504 Intracerebral targets and immunomodulation of murine *Listeria monocytogenes*
505 meningoencephalitis. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 55,
506 14-24.
- 507 33. Silverstein D, Otto CM (2012) Sepsis In: *Infectious Diseases of the Dog and Cat*.
508 4th Edit, Elsevier/Saunders, St Louis, pp 780-800.
- 509 34. Sotero FD, Rosário M, Fonseca AC (2019) Neurological Complications of
510 Infective Endocarditis. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 30, 19-23.
- 511 35. Sykes JE, Gunn-Moore DA (2013) Mycobacterial infections. In: *Canine and Feline*
512 *Infectious Diseases*, 1th Edit, Saunders, pp 418–436.
- 513 36. Tardini DMS, YOSHIDA WB (2003) Lesões cerebrais decorrentes de isquemia e
514 reperfusão na cirurgia de endarterectomia de carótida. *Jornal Vascul*
515 *Brasileiro*, 2, 119-128.
- 516 37. Tenenbaum T, Adam R, Eggelpöhler I, Matalon D, Seibt A et al (2005) Strain-
517 dependent disruption of blood-cerebrospinal fluid barrier by *Streptococcus suis* in
518 vitro. *FEMS Immunology and Medical Microbiology*, 44, 25-34.
- 519 38. Tenenbaum T, Papandreou T, Gellrich D, Friedrichs U, Seibt A et al (2009) Polar
520 bacterial invasion and translocation of *Streptococcus suis* across the blood-
521 cerebrospinal fluid barrier in vitro. *Cellular Microbiology*, 11 323-336.
- 522 39. Thakur A, Sharma M, Katoch VC, Dhar P, Katoch RC (2011) Detection of
523 Mycobacterium bovis and Mycobacterium tuberculosis from cattle: Possible public
524 health relevance. *Indian Journal Microbiology*, 52, 289-291.

- 525 40. Thuny F, Avierinos JF, Tribouilloy C, Giorgi R, Casalta JP et al (2007) Impact of
526 cerebrovascular complications on mortality and neurologic outcome during
527 infective endocarditis: a prospective multicentre study. *European Heart Journal*,
528 28, 1155-1161.
- 529 41. Vandeveld M (2012) Inflammatory diseases. In: *Veterinary Neuropathology:*
530 *Essentials of Theory and Practice*, 1th Edit, Wiley-Blackwell, United Kingdom, pp
531 48-80.
- 532 42. Zachary JF (2017) Nervous System. In: *Pathologic basis of veterinary disease*, 6th
533 Edit, Elsevier, St. Louis, pp 774-784.
- 534 43. Zemke D, Smith JL, Reeves MJ, Majid A (2004) Ischemia and ischemic tolerance
535 in the brain: an overview. *Neurotoxicology*, 25, 895–904.

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Endocardites em cães podem cursar com lesões neurológicas de forma frequente nos animais submetidos à necropsia, com alterações predominantemente hemorrágicas e vasculares indicativas de isquemia transitória com reperfusão cerebral e rara presença de estruturas bacterianas. As septicemias bacterianas com envolvimento encefálico foram infrequentes nos cães, e as lesões macroscópicas, quando presentes, envolveram difusamente as meninges e ocasionalmente o sistema ventricular de animais jovens, podendo ocorrer como consequência de quadros de sepse neonatal. Nesses casos, lesões microscópicas predominantemente neutrofilicas, vasculares e hemorrágicas, com presença de estruturas bacterianas, são visualizadas. A neurotuberculose em cães é uma condição rara e possivelmente relacionada ao agravamento da tuberculose disseminada. As lesões macroscópicas se concentraram na região basilar do encéfalo e foram caracterizadas por nodulações amareladas de aspecto proliferativo. Na histologia, essas lesões eram vistas como áreas de necrose de liquefação e/ou vasculite, circundadas por macrófagos epitelioides, células gigantes multinucleadas, linfócitos, plasmócitos e moderada proliferação de tecido conjuntivo fibroso. A similaridade dos achados anatomopatológicos sugere que a neurotuberculose canina compartilhe uma patogênese em comum com o que é normalmente observado em bovinos e humanos.

REFERÊNCIAS

- BJURSTRÖM, L. Aerobic bacteria occurring in the vagina of bitches with reproductive disorders. *Acta Veterinaria Scandinavica*, v. 34, n. 1, p. 29-34, 1993.
- BLOMGREN, K. *et al.* Mitochondria and ischemic reperfusion damage in the adult and in the developing brain. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, n. 304, p. 551 – 559, 2003.
- CANTILE, C.; YOUSSEF, S. Nervous System In: *Jubb, Kennedy, and Palmer's Pathology of Domestic Animals*. v1. 6th. Elsevier, St Louis, 2016. p. 350-396.
- CASWELL, J.L.; WILLIAMS, K.J. Respiratory System In: *Jubb, Kennedy, and Palmer's Pathology of Domestic Animals*. v3. 6th. Elsevier, St Louis, 2016. p. 465-590.
- CHERIAN, A. *et al.* Neurotuberculosis: an update. *Acta Neurologica Belgica*, n. 121, p. 11–21, 2021.
- FRANCESCO, T. Infectious endocarditis. In: *Current Veterinary Therapy*. 15th ed. Saunders, Philadelphia, 2013. P. 768-771.
- GREENE, C.E.; GUNN-MOORE, D.A. Mycobacterial infections in: *Infectious Diseases of the Dog and Cat*. 4th. Elsevier/Saunders, St Louis, 2012. p. 1069-1073.
- HARUKUNI, I.; BHARDWAJ, A. Mechanisms of brain injury after global cerebral ischemia. *Neurologic clinics*, v. 24, p. 1-21, 2006.
- IRWIN, P.J.; PARRY, B.W. Streptococcal meningoencephalitis in a dog. *Journal of the American Animal Hospital Association*, v. 35, p. 417-422, 1999.
- KALARIA, R. *et al.* Vascular Disease, Hypoxia and Related Conditions In: *Greenfield's neuropathology*. 9th. Taylor & Francis Group, 2015. p. 59-188.
- KUNZ, A. *et al.* Acute pathophysiological processes after ischaemic and traumatic brain injury. *Best Practice & Research Clinical*, v. 24, n. 4, p. 495-509, 2010.

- LAMM, C.G. et al. Streptococcal infection in dogs: a retrospective study of 393 cases. *Veterinary Pathology*, v. 47, n. 3, p. 387-395, 2010.
- LÓPEZ, A.; MARTINSON, S.A. Respiratory System, Mediastinum, and Pleurae. In: *Pathologic basis of veterinary disease*, 6th. Elsevier, St. Louis, 2017. p. 471-560
- LOURENÇO, M.L.G.; FERREIRA, H. Doenças do Neonato In: *Tratado de Medicina Interna de Cães e Gatos*, v2, Gen Roca, 2015. p. 1340-1350.
- MILLER, L.M.; VAN VLEET, J.F.; GAL, A. Cardiovascular System In: *Pathologic basis of veterinary disease*, 6th. Elsevier, St. Louis, 2017. p. 542-591.
- OHTAKI, H. et al. Evaluation of brain ischemia in mice. *Acta Histochemica et Cytochemica*, v. 38, n. 2, p. 99-106, 2005.
- RADAELLI, S.T.; PLATT, S.R. Bacterial meningoencephalomyelitis in dogs: a retrospective study of 23 cases (1990-1999). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 16, n. 2, p. 159-163, 2002.
- RIOJAS, M.A. et al. Phylogenomic analysis of the species of the Mycobacterium tuberculosis complex demonstrates that Mycobacterium africanum, Mycobacterium bovis, Mycobacterium caprae, Mycobacterium microti and Mycobacterium pinnipedii are later heterotypic synonyms of Mycobacterium tuberculosis. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, v. 68, n. 1, p. 324-332, 2018.
- ROBINSON, W.F.; ROBINSON, N.A. Cardiovascular System In: *Jubb, Kennedy, and Palmer's Pathology of Domestic Animals*. v3. 6th. Elsevier, St Louis, 2016. p. 2-99.
- SILVEIRA, AM. et al. Tuberculosis of the central nervous system in cattle in Paraíba, Brazil. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v. 38, n. 11, p. 2092-2098, 2018.
- SILVERSTEIN, D.; OTTO, C.M. Sepsis In: *Infectious Diseases of the Dog and Cat*. 4th. Elsevier/Saunders, St Louis, 2012. p. 780-800.

TARDINI, D.M.S.; YOSHIDA, W.B. Lesões cerebrais decorrentes de isquemia e reperfusão na cirurgia de endarterectomia de carótida. *Jornal Vascular Brasileiro*, v. 2, n.2, p.119-128, 2003.

THAKUR, A. *et al.* Detection of *Mycobacterium bovis* and *Mycobacterium tuberculosis* from cattle: Possible public health relevance. *Indian Journal Microbiology*, v. 52, n. 2, p. 289-291, 2011.

VANDEVELDE, M. Inflammatory diseases in: *Veterinary Neuropathology: Essentials of Theory and Practice*, 1th. Wiley-Blackwell, United Kingdom, 2012. p. 48-80.

ZACHARY, J.F. Nervous System In: *Pathologic basis of veterinary disease*, 6th. Elsevier, St. Louis, 2017. p. 774-784.

ZEMKE, D. *et al.* Ischemia and ischemic tolerance in the brain: an overview. *Neurotoxicology*, v. 25, n. 6, p. 895-904, 2004.