

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA
CURSO DE ESPECIALIZAÇÃO EM CLÍNICA MÉDICA DE FELINOS
DOMÉSTICOS**

**TRABALHO DE CONCLUSÃO DO CURSO DE ESPECIALIZAÇÃO EM
CLÍNICA MÉDICA DE FELINOS DOMÉSTICOS**

KELLY SERVERGINI DA ROCHA

PORTO ALEGRE

2016/1

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA
CURSO DE ESPECIALIZAÇÃO EM CLÍNICA MÉDICA DE FELINOS
DOMÉSTICOS**

DISAUTONOMIA FELINA - REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Autora: Kelly Severgini da Rocha

**Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado como requisito para a
conclusão do Curso de
Especialização em Clínica Médica
de Felinos Domésticos.**

**Orientadora: Profa. Dra. Ana
Cristina Pacheco de Araújo**

PORTO ALEGRE

2016/1

RESUMO

A disautonomia felina é uma patologia que acomete o sistema nervoso autônomo, promovendo a degeneração dos neurônios. Sua etiologia ainda permanece desconhecida. Na disautonomia equina, a causa da enfermidade tem sido relacionada ao agente *Clostridium botulinum*, presente no ambiente e no trato digestório dos animais, em felinos também se tentou relacionar a causa a este agente, no entanto nada foi conclusivo até então. Os animais apresentam sintomas relacionados às lesões provocadas no sistema nervoso autônomo tais como: salivação profusa, midríase e pupilas não responsivas, protusão da terceira pálpebra, falta de motilidade intestinal, megaesôfago e megacólon. Os exames complementares de imagem auxiliam o diagnóstico associados aos sinais clínicos, mas não levam a diagnóstico conclusivo da disautonomia felina. O exame histopatológico no *post mortem* tem sido utilizado para diagnóstico definitivo. No entanto, as alterações provocadas pela autólise nos gânglios não é distinguível das alterações patológicas. Devido a essa limitação, houve sugestão de um marcador imunoistoquímico a sinaptofisina, que facilitaria a detecção dos neurônios degenerados no gânglio intramural. Não existe tratamento específico para esta doença, é fornecido tratamento de suporte e o prognóstico é desfavorável. O objetivo do trabalho é fazer uma revisão de literatura sobre a disautonomia felina, abordando a etiologia, os sinais clínicos, o diagnóstico e os diagnósticos diferenciais.

Palavras chave: disautonomia, felinos, sistema nervoso autônomo

ABSTRAT

The feline dysautonomia is a pathology that affects the autonomic nervous system, promoting the degeneration of neurons. Its etiology remains unknown. In equine dysautonomia, the cause of the disease has been linked to the agent Clostridium botulinum, present in the environment and in the digestive tract of animals, in cats also tried to relate the cause to this agent, however nothing was conclusive so far. They show symptoms related to injuries in the autonomic nervous system such as salivation profuse, mydriasis and nonresponsive pupils, protrusion of the third eyelid, lack of intestinal motility, megaesophagus and megacolon. The complementary imaging tests help diagnose associated with clinical signs, but do not lead to conclusive diagnosis of feline dysautonomia. Histopathology in the post mortem has been used for definitive diagnosis. However, the changes caused by autolysis ganglia is not distinguishable from pathological changes. Because of this limitation, there was a suggestion of an immunohistochemical marker synaptophysin, which would facilitate the detection of degenerated neurons in the intramural ganglion. There is no specific treatment for this disease, there is provided supportive treatment and prognosis is unfavorable. The objective is to make a literature review about feline dysautonomia, regarding the etiology, clinical signs, diagnosis and differential diagnosis.

Key words: *dysautonomia, feline, autonomic nervous system*

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1** Desenho esquemático do sistema nervoso autônomo mostrando os componentes e as estruturas que formam cada sistema: simpático e parassimpático (De Lahunta, 2009)..... 9
- Figura 2** Felina, 17 meses de idade, diagnosticada com disautonomia. Observe pupilas dilatadas, nariz seco e crostoso e salivação profusa (Torres, *et al.*, 2010)..... 16
- Figura 3** Felino, 5 meses de idade, quarto dia de sinais clínicos sugestivos de disautonomia. Pupilas dilatadas e não responsivas e protusão da terceira pálpebra (De Lahunta, 2009)..... 16
- Figura 4** Radiografia lateral de tórax de um felino com megaesôfago. O esôfago apresenta-se distendido repleto com gás, ocupando maior parte do tórax, deslocando ventralmente a traquéia e o coração (Novellas, R. *et al.*, 2008)..... 19
- Figura 5** Radiografia lateral do abdômen de um felino, mostrando generalizada distensão do intestino delgado e cólon repletos de gás (Novellas, R.*et al.*, 2008)..... 19
- Figura 6** Radiografia lateral do abdômen de um felino, mostrando a bexiga urinária distendida causando deslocamento dorsal do cólon e cranial do intestino delgado (Novellas, R.*et al.*, 2008)..... 20

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	6
2	SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO.....	7
3	ETIOLOGIA E EPIDEMIOLOGIA	10
3.1	<i>Clostridium botulinum</i>	11
4	SINAIS CLÍNICOS.....	15
5	DIAGNÓSTICO	17
6	DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS.....	21
6.1	Botulismo.....	21
6.2	Miastenia gravis.....	22
7	PROGNÓSTICO.....	24
8	CONCLUSÃO	25
	REFERÊNCIAS	26

1. INTRODUÇÃO

A disautonomia felina, ou síndrome de Key-Gaskell, como também é conhecida, é caracterizada patologicamente pela degeneração neuronal dos gânglios do sistema nervoso autônomo, resultando em uma disfunção ou incapacidade do sistema nervoso simpático e do parassimpático (SHARP *et al.*, 1984). A degeneração dos nervos autonômicos inclui uma acentuada redução do número de neurônios, o que foi observado em todos os casos, independentemente da espécie acometida (POLLIN e GRIFFITHS, 1992). Os neurônios degenerados apresentam cromatólise, picnólise, um núcleo excêntrico, e a perda da substância de Nissl no gânglio autônomo periférico (SYMONDS *et al.*, 1995).

Os sinais clínicos mais comuns relatados na disautonomia felina incluem: depressão, redução do apetite ou anorexia, disfagia, regurgitação ou vômito, constipação, pupilas dilatadas e não responsivas, prolapso da terceira pálpebra, nariz e boca secos, redução da lágrima, bradicardia e megaesôfago (ROCHLITZ, 1984). A patologia é descrita em gatos com menos de três anos de idade, existindo relatos em felinos de dois meses a 11 anos de vida (EDNEY *et al.*, 1988).

A primeira descrição dessa patologia foi na Escócia em 1982, quando Key e Gaskell relataram cinco casos em felinos originários do Reino Unido, que apresentavam sinais clínicos de disfunção do sistema nervoso autônomo (KEY e GASKELL, 1982), e desde então poucos casos vem sendo relatados (KIDDER *et al.*, 2008). A etiologia da disautonomia ainda é desconhecida, mas na disautonomia equina, conhecida como a doença da grama, tem sido sugerido que a neurotoxina do *Clostridium botulinum* tipo C, ou outra espécie de clostrídios, tenham papel na etiologia dessa doença (CAVE *et al.*, 2003). Os procedimentos usados para investigar a toxinfecção da disautonomia dos equinos foram aplicados no estudo de Cave *et al.* (2001) ou seja, a detecção da toxina no alimento utilizado para os felinos, nas fezes, e no conteúdo do intestino pelo método imunofluorescência indireta.

Testes farmacológicos podem auxiliar no suporte para o diagnóstico. Não existe terapia específica, e a recuperação espontânea é incomum (De LAHUNTA; GRASS, 2009).

O objetivo do trabalho é fazer uma revisão da literatura sobre disautonomia em felinos, visto que é uma doença pouco conhecida e elucidada, talvez, por isso pouco diagnosticada.

2. SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO

O sistema nervoso central dos vertebrados consiste no encéfalo e na medula espinhal, e o sistema nervoso periférico é composto de nervos aferentes e eferentes que conectam o sistema nervoso central a diversas partes do corpo. O sistema nervoso periférico transmite aferências sensitivas até o sistema nervoso central e eferências motoras do sistema nervoso central até a periferia. Os fisiologistas reconhecem as grandes divisões do sistema nervoso periférico dos vertebrados: o sistema nervoso somático e o sistema nervoso visceral. O sistema nervoso somático é a parte do sistema nervoso periférico que controla os músculos esqueléticos (estriados), que são denominados de efetores somáticos. O sistema nervoso autônomo, por sua vez, é parte do sistema visceral, controla os efetores autônomos (os efetores internos), incluem o músculo cardíaco, os músculos lisos e as glândulas (HILL; WYSE; ANDERSON, 2004).

O sistema nervoso autônomo está relacionado com a atividade de mecanismos de emergência, com o reparo e a preservação do ambiente interno do corpo. Ele mantém a estabilidade do organismo, para que seu funcionamento seja contínuo e eficiente, ou seja, para manter a sua homeostasia. O sistema visceral eferente é agrupado fisiologicamente e anatomicamente em dois componentes: o sistema simpático e o parassimpático, como são observados na figura 1. O sistema nervoso simpático se refere ao sistema tóracolombar, baseado na localização do primeiro neurônio, o neurônio pré-gânglionar, que está na lateral da coluna cinzenta, a partir dos segmentos da coluna espinhal da primeira vértebra torácica até a quarta ou quinta vértebra lombar. Como regra geral, o gânglio simpático está localizado muito próximo do sistema nervoso central, e o axônio pós-gânglionar está mais afastado. Com poucas exceções, o neurotransmissor lançado no neurônio pós-gânglionar simpático é a noradrenalina. Então o sistema nervoso simpático é referido como um sistema adrenérgico (De LAHUNTA; GRASS, 2009).

O sistema parassimpático é referido como um sistema craniosacral, porque as células do neurônio pós-gânglionar estão localizadas quer no núcleo dos nervos cranianos (IIIº par oculomotor, VIIº par facial, IXº par glossofaríngeo, Xº par vago e XIº par acessório) ou quer nos segmentos da medula espinhal sacral. Como regra geral, o gânglio do sistema parassimpático está localizado próximo ao órgão efector, e o axônio pós-gânglionar está mais afastado. A acetilcolina é o neurotransmissor lançado no axônio pós-gânglionar. Então, esse sistema é conhecido como um sistema colinérgico. Para uma abordagem clínica, o neurônio

motor inferior do sistema visceral eferente pode ser dividido em quatro componentes para o entendimento da função anatômica desses componentes: controle das pupilas, da micção e defecação, do sistema entérico e do sistema cardiorrespiratório (De LAHUNTA; GRASS, 2009).

O reflexo pupilar a luz é controlado pelo nervo óptico e a porção parassimpática do nervo oculomotor. Através desse reflexo são avaliadas as vias aferentes da visão através da retina, no núcleo geniculado lateral rostral ao tálamo, enquanto a via eferente é avaliada pela porção parassimpática do nervo oculomotor. O teste do reflexo pupilar é feito incidindo luz em uma pupila, a pupila oposta pode contrair ao mesmo tempo (reflexo consensual). O reflexo pupilar a luz requer um menor número axônios intactos do que a percepção consciente da visão e, portanto, nas lesões parciais das vias visuais proximais, a situação pode existir onde há perda de visão, mas o reflexo é poupado (FERREIRA; PETERSON-JONES, 2002).

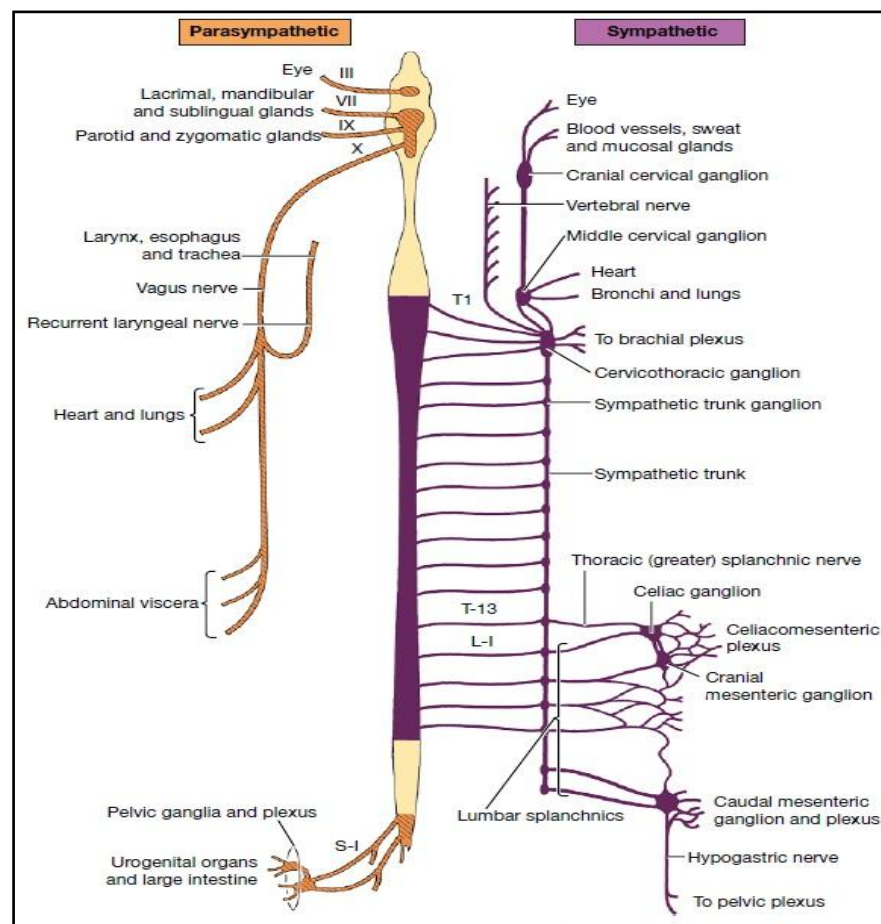
O sistema simpático visceral eferente regula a resposta da pupila a fatores ambientais que induz ao estresse, como por exemplo, excitação, medo e raiva. Os axônios simpáticos do nervo oftálmico inervam o músculo da órbita, que é musculatura lisa na periórbita e nas pálpebras, incluindo a terceira pálpebra, o músculo ciliar, e o músculo dilatador da pupila. Estímulos nocivos ou respostas emocionais podem causar midríase. Os felinos com doença sistêmica grave, que estão deprimidos, muitas vezes, têm protrusão persistente bilateral das terceiras pálpebras. Isto pode resultar de desidratação grave e depressão ou de uma diminuição generalizada do tônus simpático (De LAHUNTA; GRASS, 2009).

A glândula lacrimal recebe inervação do nervo trigêmeo (sensorial) e da porção parassimpática do nervo facial. O aumento do reflexo da produção da lágrima ocorre em resposta a estímulos sensoriais através do ramo oftálmico do nervo trigêmeo. As lesões no nervo trigêmeo, geralmente, não afetam a produção basal da lágrima, mas o reflexo para produção da lágrima em resposta a córnea, a conjuntiva ou ao estímulo nasal, é perdido. A porção parassimpática do nervo facial também inerva lateralmente a glândula nasal, uma glândula secretora de secreção serosa, que funciona para manter o nariz úmido. A função do nervo facial na glândula lacrimal é avaliada pelo teste de Schirmer (De LAHUNTA; GRASS, 2009).

O controle de micção envolve os centros das vias do tronco cerebral, as vias sensoriais e as vias motoras da medula espinhal, o neurônio motor inferior do sistema visceral eferente simpático e parassimpático, a medula espinhal e nervos periféricos, bem como neurônios viscerais aferentes nos mesmos nervos periféricos (De LAHUNTA; GRASS, 2009). O trato

urinário inferior consiste do músculo detrusor (músculo liso) e dois esfíncteres: esfíncter interno, e o esfíncter externo (músculo esquelético). Estas estruturas são inervadas pelo sistema nervoso somático e autonômo. A causa mais comum de disfunção miccional associada com retenção urinária é considerada uma falha neurogênica. A disautonomia pode apresentar uma bexiga distendida por estar flácida, como sinal do trato urinário inferior (AUGSBURGER *et al.*, 1993). A defecação é dependente de estruturas neuroanatômicas semelhantes às utilizadas para a micção. O segmento espinhal medular dos neurônios pré-ganglionares parassimpáticos sacrais proporcionam a inervação do neurônio motor inferior para o cólon descendente e reto, através do nervo pélvico, e dos neurônios pós-ganglionares no interior da parede do trato digestivo. A inervação simpática para o cólon descendente e para o reto é inibitório, o que torna um facilitador para o esfíncter anal interno (De LAHUNTA; GRASS, 2009)

Figura 1 – Desenho esquemático do sistema nervoso autônomo mostrando os componentes e as estruturas que formam cada sistema: simpático e parassimpático.



Fonte: De Lahunta (2009)

3. ETIOLOGIA E EPIDEMIOLOGIA

A etiologia da disautonomia não é clara, embora a suscetibilidade genética, as neurotoxinas e os agentes infecciosos têm sido postulados (NUNN *et al.*, 2004). Não existe predisposição racial ou de gênero, mas animais jovens parecem ser mais afetados (SYMONDS *et al.*, 1995).

Após o primeiro relato feito por Key e Gaskell em 1982, alguns casos foram descritos nas décadas de 80 e 90, na sua maior parte na Europa, e com menor frequência nos Estados Unidos, mas desde então a incidência tem diminuído consideravelmente (KIDDER *et al.*, 2008). Num estudo retrospectivo de 286 casos de desordens neurológicas afetando felinos, de 1975 a 1998, no Reino Unido, 27 (9%) felinos foram diagnosticados com disautonomia. A maioria dos casos (85%) foram diagnosticados entre 1982 e 1986, com somente quatro casos diagnosticados posteriormente (BRADSHAW *et al.*, 2004). Não existe uma razão para a incidência dessa doença ter diminuído após a década de 90, e a causa ainda continua desconhecida. É possível que exista uma presença constante dessa doença na população de felinos ao redor do mundo. A observação da alteração de motilidade no esôfago dos felinos, aparentemente não afetados, pode sugerir uma forma subclínica da doença (CAVE *et al.*, 2003).

A forte semelhança dos sinais clínicos, os achados histopatológicos e o padrão geográfico similar das características da disautonomia equina são também enigmáticos. Os profissionais têm relatado, tanto temporal, quanto sazonalmente a concentração dos casos (BLAXTER *et al.*, 1987).

O autor Rochlitz (1984) relatou em seu estudo, que não existe predisposição relacionada ao sexo nos casos em felinos observados em Langford, e relatou uma faixa etária de 15 semanas a 11 anos de idade, com a maioria dos casos ocorrendo em adultos jovens.

A investigação sobre o estilo de vida e outras características epidemiológicas dos felinos afetados tem continuado. Quando a síndrome ocorre numa casa com mais de um gato, geralmente, só um é afetado. O significado dessa observação para etiologia permanece obscuro (BLAXTER *et al.*, 1987). Evidências substanciais têm sido demonstradas em relação ao ambiente, ao tempo que os animais ficam fora de casa, expostos a vários tipos de terras, alimento, fonte de água e à exposição a outros animais, entretanto, estudos não conseguiram confirmar correlações significativas (CAVE *et al.*, 2003; KIDDER *et al.*, 2008). Por outro lado, Symonds *et al.* (1995) e Nunn *et al.* (2004) descreveram episódios caracterizados pelo

aparecimento de vários casos no mesmo agrupamento de felinos, que sugeriu uma causa infecciosa ou tóxico-metabólica. A relação familiar próxima entre a maioria gravemente afetada poderia sugerir uma suscetibilidade genética (CAVE *et al.*, 2003). Uma forte evidência circunstancial de uma associação entre disautonomia felina e *Clostridium botulinum* tipo C tem sido provido. Esta toxina foi detectada em amostras de animais afetados (NUNN *et al.*, 2004).

3.1 CLOSTRIDIUM BOTULINUM

O *Clostridium botulinum* tipo C afeta, principalmente, os animais e pode produzir três toxinas. A toxina C1 (BoNT/C) é uma neurotoxina codificada do bacteriófago, que inibe a transmissão do neurotransmissor por uma proteólise sintaxe (SCHIAVO *et al.*, 1995), e pela SNAP-25 (FORAN *et al.*, 1996) na terminação nervosa colinérgica. As toxinas C2 e C3, ambas têm atividade de ribosilação do ADP, a C2 pode interromper a ultra-estrutura do citoesqueleto (MAUSS *et al.*, 1990).

O *Clostridium botulinum* tipo D é muito similar ao tipo C, sendo distinguível somente pela neurotoxina codificada do bacteriófago do tipo D. Destas toxinas, somente a toxina BoNT/C tem demonstrado citotoxicidade *in vitro* (KUROKAWA *et al.*, 1987), e poderia ser a causa da patologia observada nas disautonomias (NUNN *et al.* 2004).

Em equinos com disautonomia, a neurotoxina C1 do *Clostridium botulinum* tipo C foi detectada em 74% dos casos agudos e 67% nos casos subagudos e crônicos, porém somente em 10% dos animais do grupo controle foram detectados (HUNTER *et al.*, 1999). Os níveis da imunoglobulina A específica (IgA), tanto para os antígenos de superfície do extrato em EDTA do *Clostridium botulinum*, quanto para o complexo toxóide BoNT/C, foram detectados significativamente elevados, tanto em equinos com disautonomia, quanto nos equinos do grupo controle (HUNTER *et al.*, 2001).

Em novembro de 2001, houve um surto de disautonomia num grupo de oito felinos de estimação, que viviam em uma casa localizada no sudoeste da Escócia. Este caso foi investigado para testar a hipótese que a etiologia da disautonomia felina poderia ser similar a dos equinos. Foram clinicamente afetados seis dos oito gatos, onde nenhum dos animais tinha acesso ao ambiente externo. Os felinos foram alimentados com uma única marca de ração enlatada em uma tigela comunitária, e com uma única marca de ração seca em dois comedouros comunitários. No momento do surto, o lote de ração seca estava sendo usado nos

seis dias antecedentes ao primeiro caso. Em média foram dez dias até os felinos consumirem a ração seca contida nos comedouros. As latas de alimento úmido eram abertas diariamente, a ração para gato e o padrão de alimentação dos animais não haviam sido mudados nos 12 meses antecedentes (CAVE, *et al.*, 2001).

Foi feito o isolamento do *Clostridium botulinum* no alimento e nas fezes, e a detecção dos anticorpos IgA específicos para os antígenos de superfície e para o complexo BoNT/C, nas fezes e no conteúdo do íleo. A toxina foi encontrada nas amostras de fezes de três dos seis casos clínicos, e em um dos dois casos subclínicos. O caso inicial foi o que apresentou maior nível de concentração da toxina, após o enriquecimento das amostras, a toxina foi detectada em todos os casos clínicos, com exceção de um (CAVE, *et al.*, 2001).

O teste de Elisa para detecção anticorpos IgA para a toxina BoNT/C e para os antígenos de superfície do *Clostridium botulinum*, originárias das amostras de fezes e tecido íleal, foram detectados, principalmente, nos felinos afetados, que tiveram, significativamente, níveis mais elevados de IgA específica (CAVE, *et al.*, 2001) que os felinos saudáveis do grupo controle do estudo de Nunn *et al.* (2004). A toxina foi detectada na ração seca dos animais, mas não no alimento enlatado (CAVE, *et al.*, 2001). Não foi detectada nenhuma toxina nas fezes dos felinos do grupo controle, nem no alimento dos felinos, através deste método. Após o enriquecimento das amostras, também não foi encontrada nenhuma toxina (NUNN *et al.*, 2004).

É muito difícil isolar o patógeno e detectar a toxina. O *Clostridium botulinum* é altamente exigente, e a toxina é codificada num bacteriófago instável que se perde, facilmente, a partir da subcultura. A presença da toxina após o enriquecimento da cultura não significa que a toxina estava presente em vivo, e a ausência da toxina não significa, necessariamente, que o organismo não estava ali. Estes resultados fornecem a evidência que existe uma associação entre a disautonomia felina e a toxinfecção pelo *Clostridium botulinum* tipo C, semelhante ao observado na disautonomia equina (NUNN *et al.*, 2004). Hunter *et al.*, (1999), detectaram a toxina nos cavalos saudáveis conduzindo a hipótese que o *Clostridium botulinum* C/D talvez esteja presente no trato gastrointestinal de cavalos saudáveis.

No estudo de caso controle de Nunn *et al.* (2004), foram utilizados como controle 11 gatos com a idade em torno de dois anos. Eles eram provenientes da mesma localização dos casos anteriores, e não tinham restrições ao ambiente externo. Seus tutores eram os funcionários da faculdade de veterinária de Glasgow. Os animais foram considerados em bom estado clínico, e tinham o histórico dietético desconhecido.

Levando em consideração as diferentes dietas, e a fisiologia gastrointestinal de cavalos e gatos, é possível que os gatos intradomiciliados não sejam, normalmente, expostos ao *Clostridium botulinico* tipo CD através da ração úmida enlatada. A ração seca foi positiva para a toxina após enriquecimento da cultura, e é possível que a contaminação da ração seca seja, talvez, pelo cereal ou pela soja contaminados pelo *Clostridium botulinum* (e outros clostrídios); e o intestino fornece um ambiente que permite a proliferação dos agentes. O alimento seco e aquecido, somente, a 80°C durante o processamento, teoricamente permite que os esporos dos *Clostridium botulinum* sobrevivam (NUNN *et al.*, 2004).

Desde a investigação, os alimentos secos e enlatados de diferentes marcas, dos três outros felinos com a síndrome de Key-Gaskell, foram analisados para a toxina e todos deram negativos. Os animais que tinham o acesso ao ambiente externo permitido (CAVE *et al.*, 2001) foi demonstrado que os cães com acesso a rua são mais propensos a desenvolver disautonomia.

A imunidade local das mucosas, talvez, seja importante na proteção dos animais contra a doença, especialmente, os felinos com acesso ao ambiente externo que, talvez, sejam expostos ao *Clostridium botulinum* tipo CD através da sua atividade de caçar. Entretanto, nos felinos intradomiciliados, que não são naturalmente expostos ao agente, a IgA específica, talvez, seja um bom indicador da exposição deles ao agente. Os felinos afetados tinham níveis detectáveis da IgA específica, ao passo que, os gatos saudáveis do grupo controle não. Os felinos do grupo controle eram extradomiciliados, mas somente três deles apresentaram sinal positivo para toxina BoNTD/C, comparando com todos gatos afetados (NUNN *et al.*, 2004).

Nenhum histórico dietético estava disponível no grupo controle. Nenhum controle positivo para IgA específica está disponível e, a concentração de IgA nas amostras dos gatos afetados pode ter sido aumentada pela desidratação, embora eles não estavam clinicamente desidratados quando amostrados. O ensaio utilizado não era quantitativo, e existia somente um pequeno número de felinos, o estudo de caso controle poderia ser útil, particularmente, para animais alimentados com dieta semelhante. Não se sabe se a paralisia do intestino é causada diretamente pela produção de toxina. Os resultados dessa investigação fornecem fortes evidências circunstanciais de uma associação entre a disautonomia felina e o *Clostridium botulinum* tipo C. A toxina e a IgA específica foram detectadas nas amostras provenientes dos felinos afetados e, a toxina também foi detectada nas amostras de ração que era utilizada na alimentação dos animais. Somente, um pequeno número de amostras dos

felinos afetados foi disponibilizado, mas os resultados justificam uma investigação mais aprofundada de quaisquer novos casos de disautonomia felina (NUNN *et al.*, 2004).

A detecção da IgA específica nas amostras de intestino, de casos agudos de disautonomia (HUNTER, 2001) indica que os equinos que foram expostos ao agente antes do desenvolvimento dos sinais clínicos e que apresentaram estase do intestino, talvez, isso possa ser um efeito e não uma causa da doença. Os níveis de IgG específica no soro, significativamente, mais baixas nos cavalos com disautonomia que nos cavalos saudáveis do grupo controle (HUNTER e POXTON 2001), sugerindo que os animais imunodeprimidos, talvez, sejam mais suscetíveis a disautonomia.

4. SINAIS CLÍNICOS

A disautonomia pode ser dividida clinicamente na forma aguda, na subaguda e na crônica (GUSCETTI *et al.*, 1991; DOXEY *et al.*, 1995; WEHRLIESER *et al.*, 2000).

Os sinais clínicos são semelhantes através das espécies, embora existam algumas diferenças entre cães e gatos. Vômito, diarreia e dispneia respiratória são sinais clínicos mais frequentes, descritos em 65 cães. Outros sinais clínicos foram observados em menos de 17% dos casos. Já em felinos, pupilas dilatadas (Figura 2 e 3), disfunção de esôfago, nariz seco, redução da lágrima, prolapso da terceira pálpebra, regurgitação e constipação foram observados em mais de 75% dos 86 casos antes de 1984 (ROCHLITZ, 1984), que corrobora com os achados descritos por Torres *et al.*, (2008).

São observados também sinais clínicos como depressão, anorexia e generalizada disfunção dos reflexos autônomos (CAVE *et al.*, 2003; KIDDER *et al.*, 2008). Quase 50% dos felinos com disautonomia são córdicardicos e podem desenvolver membranas mucosas muito secas (POLLIN e GRIFFITHS, 1992). No caso relatado por Torres *et al.* (2008), o felino não apresentava bradicardia e, apesar de apresentar mucosa ocular e nasal secas, o paciente tinha salivação intensa e espessa, provavelmente, como consequência da incapacidade de deglutir.

Uma das mais interessantes características desta patologia é que em uma casa de múltiplos felinos, os animais podem apresentar diferentes sinais clínicos de disautonomia (BLAXTER, 1987).

Figura 2: Felino com 17 meses de idade, diagnosticado com disautonomia. Observe pupilas dilatadas, nariz seco e crostoso e salivção profusa.



Fonte: Torres, *et al.*, (2010).

Figura 3: Felino, cinco meses de idade, quarto dia de sinais clínicos sugestivos de disautonomia. Pupilas dilatadas e não responsivas e, protusão da terceira



Fonte: De Lahunta, (2009).

5. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico definitivo da disautonomia é através do exame histopatológico de um gânglio do sistema nervoso autônomo. Uma depleção acentuada dos neurônios ganglionares é observada em todos os casos, independentemente da espécie (KIDDER *et al.*, 2008). Os neurônios apresentando cromatólise, dentro dos gânglios autônomos, são considerados confirmatórios para o diagnóstico clínico. O gânglio cervical cranial, o gânglio estrelar e um gânglio abdominal são comumente usados para confirmação do diagnóstico, assim como, o gânglio mural do trato digestório (GUSCETTI *et al.*, 1991; SYMONDS *et al.*, 1995; HILBE *et al.*, 1999; WEHRLIESER *et al.*, 2000; CAVE *et al.*, 2003).

O sistema nervoso central é raramente afetado. Bradshaw *et al.* (2004) examinou tecido cerebral de 10 dos 27 casos estudados, um deles mostrou leve vacuolização da substância branca na região do óbex, mas nenhuma outra lesão afetando o cérebro ou a medula espinhal, dos felinos remanescentes, foram identificadas com lesões típicas dos gânglios. Essa ausência de lesões afetando o cérebro e a medula espinhal foi também referida no estudo de Torres *et al.* (2014), que mostrou um padrão patológico similar aqueles amplamente analisados em outros estudos (O'BRIEN e JOHNSON, 2002; KIDDER *et al.*, 2008).

Dependendo do local de origem do tecido ou o estadiamento clínico, pode ser difícil detectar lesões típicas, especialmente, em amostras de tecido entérico. Da mesma forma, pode ser difícil distinguir a patologia a partir das alterações *post mortem* nos gânglios afetados na histopatologia de rotina. Entretanto, um marcador imunoistoquímico para identificação de neurônios degenerados poderia ser útil. A sinaptofisina é a maior membrana proteica das vesículas sinápticas, que é expressa, especificamente, no tecido neuroendócrino, assim como nos sistemas nervoso central e periférico. Esta proteína é um bom marcador para a identificação por imunoistoquímica de tumores neuroendócrinos (WIEDENMANN, 1991; REDECKER e GRUBE, 1992; THIEL, 1993).

O estudo de Hilbe, *et al.* (2005), indicou que a imunoistoquímica da sinaptofisina parece auxiliar no reconhecimento de neurônios degenerados, tanto na disautonomia equina, quanto na felina, e ainda distingue estes neurônios lesados, dos neurônios degradados no processo de autólise *post mortem*. O método poderia ser aplicado em biópsia do tecido do

intestino grosso e do delgado. A detecção da sinaptofisina pelo método de imunistoquímica facilita a detecção dos neurônios degenerados no gânglio intramural.

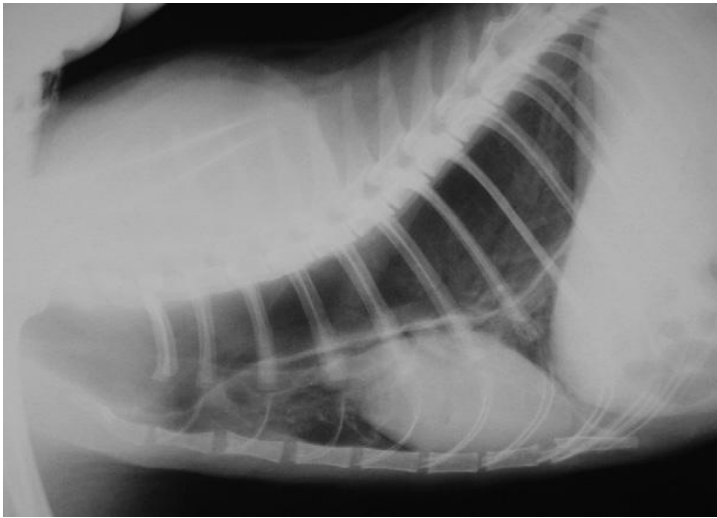
Embora, os recursos diagnósticos por imagem não sejam específicos para esta doença, seus achados nos múltiplos sistemas, somados aos sinais clínicos consistentes e a deficiência neurológica, poderia ser considerada entre os diagnósticos diferenciais da disautonomia (NOVELLAS *et al.*, 2010).

A dilatação esofágica e a gástrica, e os sinais de íleo paralítico são achados radiográficos comuns. A associação de broncopneumonia aspirativa e megacólon são menos frequentes. A radiografia contrastada com bário revela megaesôfago (Figura 4) em mais de 90% casos (POLLIN e GRIFFITHS, 1992).

O megaesôfago e a broncopneumonia são confirmados na necropsia, que podem ter sido causas do agravamento do estado clínico do paciente. Além disso, a estase do intestino, frequentemente, resulta na inabilidade de defecar e menos comumente podem existir problemas relacionados à atonia vesical, assim como no caso relatado por Torres *et al.*, 2008. A ausência de obstrução assinalada pela radiografia contrastada e a dilatação generalizada de todos os segmentos intestinais são consistentes com paralisia funcional (Figura 5 e 6). Além disso, a ausência de obstrução associada ao acúmulo intenso de secreção mucoide no trato respiratório, observado durante a laringotraqueobroncoscopia sugere inadequada atividade neuronal autônoma. (TORRES *et al.*, 2008).

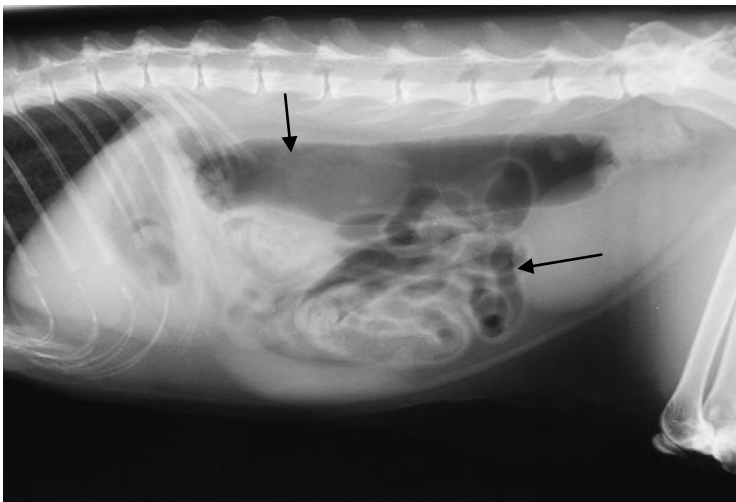
Um teste farmacológico subsequente pode ser utilizado para confirmar a perda de função autônoma. Os agentes farmacológicos utilizados em felinos incluem a instilação ocular de solução oftálmica de pilocarpina diluída (0,05-0,1%), atropina aplicada por via subcutânea e histamina aplicada por via intradérmica (KIDDER *et al.*, 2008). Miose após a instilação de pilocarpina diluída é consistente com disautonomia e reflete hipersensibilidade induzida por denervação do músculo ciliar da íris para os agonistas parassimpáticos. Vale ressaltar que, a maioria dos agentes anestésicos e sedativos, com exceção da cetamina, irá causar miose (COLLINS *et al.*, 1995). Portanto, o fato de o paciente apresentar midríase não responsiva a estimulação luminosa, associado ao desenvolvimento de miose após a aplicação de anestésicos, reforça ainda mais a suspeita clínica de disautonomia (TORRES *et al.*, 2014).

Figura 4 : Radiografia lateral de tórax de um felino com megaesôfago. O esôfago apresenta-se distendido repleto com gás, ocupando maior parte do tórax, deslocando ventralmente a traqueia e o coração.



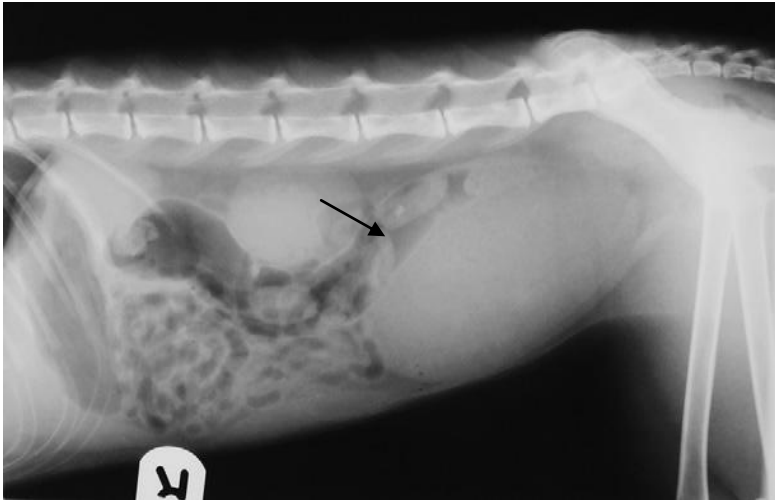
Fonte: Novellas, *et al.*, (2008).

Figura 5: Radiografia lateral do abdômen de um felino, mostrando generalizada distensão do intestino delgado e cólon repletos de gás.



Fonte: Novellas. *et al.*, (2008).

Figura 6: Radiografia lateral do abdômen de um felino, mostrando a bexiga urinária distendida causando deslocamento dorsal do cólon e cranial do intestino delgado



Fonte: Novellas, *et al.*, (2008).

6. DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS

6.1 BOTULISMO

O botulismo é uma doença neuromuscular grave, não contagiosa, resultante da ação de uma potente toxina produzida pela bactéria *Clostridium botulinum*, caracterizada por paralisia flácida da musculatura esquelética (BARSANTI, J.A, 2012).

O *Clostridium botulinum* é responsável por uma intoxicação alimentar extremamente grave causada por uma bactéria Gram positiva, anaeróbica, formadora de esporos e saprófita do solo, os quais podem sobreviver no ambiente por mais de 30 anos. Sob condições favoráveis de umidade e calor, os esporos germinam e multiplicam-se rapidamente, elaborando uma toxina estável e altamente letal que causa a doença quando ingerida ou absorvida dos tecidos. A toxina é capaz de subsistir nos solos por longos períodos, especialmente, em ossos ou se protegida da lixiviação (RADOSTITS *et al.*, 2000).

As toxinas botulínicas são consideradas as mais potentes toxinas (MONTECUCCO; MOLGO, 2005). A toxina não é secretada, sendo liberada, exclusivamente, por lise das células vegetativas ou esporos (CHADDOCK; MELLING, 2001). Os esporos do *Clostridium botulinum* são as formas mais resistentes dentre os agentes bacterianos, podendo sobreviver por mais de 30 anos em meio líquido (CERESER *et al.*, 2008). Para destruí-los, os alimentos contaminados devem ser aquecidos a 120°C por 30 minutos. A resistência dos esporos ao calor varia entre as linhagens (EDUARDO, *et al.*, 2002.).

Depois da absorção na corrente sanguínea a toxina invade os nervos periféricos em suas junções simpáticas, as membranas nervosas e impede a liberação de acetilcolina pelas vesículas sinápticas. Apenas os nervos colinérgicos periféricos são afetados (JONES *et al.*, 1997).

Em todas as espécies de animais domésticos, o botulismo é caracterizado pela disfunção generalizada do neurônio motor inferior, levando à fraqueza e à paralisia flácida. A gravidade dos sinais clínicos está diretamente relacionada à susceptibilidade individual e quantidade de toxina ingerida. Com efeito, quanto mais precoces são os sinais, maior a gravidade da doença (BARSANTI, 2012). O tônus muscular é reduzido e os reflexos espinhais estão ausentes, embora a movimentação da cauda seja preservada (TAYLOR, 2010). A percepção da dor está intacta e não ocorrem atrofia muscular nem hiperestesia (GREENE, 1997).

Ocasionalmente apresentam disfunções em nervos cranianos, com perda do reflexo pupilar à luz, vocalização fraca, fraqueza facial, diminuição do tônus mandibular e disfagia (BARSANTI, 2012). Podem ocorrer sinais parassimpáticos como diminuição da produção de saliva e lágrima, midríase, constipação, e retenção urinária (RUSBRIDGE, 2010). Ceratoconjuntivite seca bilateral ocorre devido à diminuição da produção lacrimal. É comum o aparecimento de regurgitação, decorrente do desenvolvimento de megaesôfago (TAYLOR, S.M, 2010). A recuperação varia de 14 a 24 dias. Em casos severos a morte pode resultar de paralisia da musculatura respiratória, ou devido às infecções secundárias, principalmente em trato respiratório e urinário (BARSANTI, 2012).

Não são detectadas lesões características na necropsia. As alterações patológicas podem ser atribuídas à ação paralisante da toxina, principalmente na musculatura respiratória. Não há efeito da toxina em algum órgão em particular. Pode ser confirmado pelo achado da toxina no soro, fezes, vômito, ou amostra de alimento ingerido (NELSON e COUTO, 1992). O método padrão e mais confiável de identificação da toxina permanece o bioensaio ou inoculação em camundongos (SHAPIRO; HATHEWA; SWERDLOW, 1998). Outro método laboratorial que vem sendo utilizado é o teste de microfixação de complemento, que busca identificar o tipo de toxina presente no material examinado, com auxílio de antitoxinas botulínicas C e D. Este tem se mostrado mais sensível que o bioensaio em camundongos (MONEGO *et al.*, 2006). Radiografias torácicas podem revelar megaesôfago e pneumonia por aspiração (TILLEY e SMITH, 2003).

Não há tratamento específico para o botulismo (TAYLOR, 2010). O tratamento de suporte é fundamental, posto que a recuperação espontânea ocorrerá se a quantidade ingerida de toxina não for alta e se infecções do trato respiratório e urinário forem evitadas (BARSANTI, 2012).

A profilaxia do botulismo pode ser aplicada por restrição ao acesso à carne putrefata, não permissão ao consumo de carne crua de aves e alimentos contaminados ou inadequadamente cozidos (KRIEK; ODENDAA, 1994).

6.2 MISATENIA GRAVIS

A Miastenia gravis é uma desordem neuromuscular causada por uma redução no número de receptores nicotínicos funcionais de acetilcolina na membrana pós-sináptica da

junção neuromuscular, que resulta numa súbita interrupção da comunicação natural entre nervos e músculos (GONZÁLEZ *et al.*, 2000).

Existem duas formas descritas: a congênita e adquirida. A adquirida é o tipo mais usual, sendo um distúrbio imunomediado em que são direcionados anticorpos contra os receptores de acetilcolina na junção neuromuscular (SHELTON, 1998), prevalecendo nos felinos das raças Siames, Abssínio e Somali (NELSON; COLTO, 2010). Enquanto a congênita resulta da deficiência hereditária de receptores de acetilcolina nas membranas pós-sinápticas da musculatura esquelética (SHELTON, 1998).

A miastenia gravis por se apresentar de forma generalizada, focal ou aguda. A generalizada é descrita pela fraqueza muscular acentuada nos membros, que se agravam com exercícios físicos e melhoram com repouso. A focal é caracterizada pela dilatação esofágica e regurgitação, porém os músculos dos membros se apresentam normais. A forma aguda é caracterizada pelo rápido desenvolvimento de severa fraqueza muscular esquelética, acompanhado por comprometimento dos músculos envolvidos na respiração (DEWEY, 1997).

O diagnóstico geralmente é baseado em uma combinação de histórico, sinais clínicos e diagnóstico por imagem (SHELTON, 2002). O teste mais específico para se confirmar a MG adquirida é a imunoprecipitação por radioimunoensaio para detecção de anticorpos circulantes contra o receptor de acetilcolina (DEWEY, 2005).

A terapêutica baseia-se no controle sintomático com a utilização de anticolinesterásicos, retardando a degradação da acetilcolina liberada na fenda sináptica, e assim permitindo que esta interaja com mais receptores, melhorando, dessa forma, a transmissão neuromuscular e a força muscular do animal (ANDRADE, 2008).

7. PROGNÓSTICO

Sinais clínicos desenvolvidos dentro de 48 horas, na maioria dos casos, e se o prognóstico é desfavorável, existe uma taxa de mortalidade aproximadamente de 70% (SHARP *et al.*,1984). No relato de Torres *et al.*, (2014) a progressão dos sinais clínicos ocorreram de forma aguda e devido à piora clínica, apesar do tratamento de suporte, cinco dias após início do tratamento o animal veio a óbito.

O prognóstico de felinos com disautonomia pareceu ter melhorado em 50% dos afetados entre outubro de 1983 a 1985. Relatos anteriores indicaram uma taxa de recuperação de 20% a 30%. O melhor manejo da síndrome resultou do aumento de experiência, e da aparente redução da gravidade, o que provavelmente contribuiu para o prognóstico mais favorável. A anorexia persistente, o megaesôfago e a disúria permanentes são indicadores de mau prognóstico. Os felinos que sobrevivem o episódio inicial de disautonomia, geralmente, sofrem de outros problemas no futuro. Os mais comuns são problemas gastrointestinais recorrentes, como constipação (BLAXTER, 1987).

Esta doença tem um prognóstico desfavorável e não há tratamento definitivo disponível (O'BRIEN e JOHNSON, 2002).

8. CONCLUSÃO

A revisão feita neste trabalho sobre a disautonomia felina teve como objetivo chamar nossa atenção para as lacunas ainda existentes quanto à etiologia, ao tratamento e ao diagnóstico dessa patologia, que atinge o sistema nervoso autônomo simpático e o parassimpático, tendo um prognóstico desfavorável.

A relação entre a disautonomia nos felinos e nos equinos abordada aponta um possível agente etiológico envolvido nessa doença. É sabido que os clostrídios são encontrados no ambiente e trato gastrointestinal dos animais, podendo estar relacionados à causa das alterações neurológicas devido à liberação de toxinas, é necessário maiores estudos em relação ao envolvimento deste agente na patologia, pois estudos anteriores não comprovaram a atuação do *Clostridium botulinum* nessa síndrome neurológica.

Em relação ao diagnóstico, o histopatológico tem viés, visto que pode ser difícil distinguir as alterações ocasionadas pela síndrome nos gânglios das alterações devido à autólise no *post mortem*. Com base nisto, um estudo sugere um marcador imunoistoquímico que auxiliaria na distinção dos neurônios lesados dos degradados, este marcador seria utilizado no gânglio intramural.

Portanto, mais estudos se fazem necessários para elucidar a disautonomia. Muitos casos podem passar despercebidos pelos clínicos, e isso nos leva a um número reduzido de casos, provavelmente existam mais casos do que os relatados até então, seja por falta de interesse do clínico no exame *post mortem*, seja a não autorização dos proprietários para tal exame. No entanto, cabe aos veterinários a orientação, quanto à importância do exame *post mortem*, aos proprietários, pois só conseguiremos elucidar os mistérios dessa patologia com um maior número confirmados e com estudos direcionados as alterações apresentadas.

REFERÊNCIAS

- ANDRADE, S.F., **Manual de Terapêutica Veterinária**. 3ed. São Paulo: Rocca, p.508-511, 2008.
- AUGSBURGER, H.R; CRUZ-ORIVE, L.M; ARNOLD, S. Morphology and stereology of the female canine urethra correlated with the urethral pressure profile, 1993. In: PLATT,S.R; OLBY, N,J. **BSAVA Manual of Small Animal Neurology**, 3 ed, Gloucenter, England: British Small Animal Association, 2004, cap. 18, p. 302-319.
- BARSANTI, J.A. Botulism. In: Greene CE. **Infectious Diseases of the Dog and Cat**. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; p.416-22, 2012.
- BRADSHAW, J.M.; PEARSON, G.R.; GRUFFYDD-JONES, T.J. A retrospective study of 286 cases of neurological disorders of the cat. **Journal of Comparative Pathology**, London,v.131, p.112-120, 2004.
- BLAXTER, A.; GRUFFYDD-JONES, T. Feline disautonomia. **In practice**, London, v.9, p. 58-61, 1987.
- CAVE, T. A., KNOTTENBELT, C., MELLOR, D. J., LIDDON, M., REID, S. W.Feline dysautonomia in a closed colony of pet cats.**Veterinary Record**, London, v.149, p.779, 2001.
- CAVE, T.A.; KNOTTENBELT, C.; MELLOR, D.J. *et al.* Outbreak of dysautonomia (Key-Gaskell syndrome) in a closed colony of pet cats. **Veterinary Record**,Londonv.153, p.387-392, 2003.
- CHADDOCK, J.A; MELLING , J. *Clostridium botulinum* and associated neurotoxins. In: Sussman M. **Molecular Medical Microbiology**. San Diego: Academic Press.v.17, p.1141-52, 2001.
- CERESER, N.D *et al.* Botulismo de Origem Alimentar. *Ciência Rural*. v.38, p280-287, 2008.

COLLINS, B.K.; GROSS, M.E.; MOORE, C.P. *et al.* Physiologic, pharmacologic, and practical considerations for anesthesia of domestic animals with eye disease. **Journal American Veterinary Medical Association**, v.207, p.220-230, 1995.

De LAHUNTA, A; GLASS, E. **Veterinary Neuroanatomy and Clinical Neurology**. 3ed, Missouri: Elsevier, 540p, 2009.

DEWEY, C.W. Disorders of the Peripheral Nervous System. In: 50° CONGRESSO INTERNAZIONALE MULTISALA SCIVAC. 2005. Anais....Rimini, Itália, SCIVAC, 2005.

DEWEY, C.W. Acquired Myasthenia Gravis in Dogs – Part I. **Compendium of Continuing Education for the Practicing Veterinarian**, v.19, n.12, p.1-9, 1997.

EDNEY, A. T. B; GASKELL, C. J. Feline dysautonomia around the world. **Veterinary Record**, London, v. 123, p. 451-452, 1988.

EDUARDO, M.B.P, *et al.* Manual de Botulismo: orientações para profissionais de saúde. São Paulo; 2002.

FERREIRA, F.M; PETERSON-JONES, S. Neuro-ophthalmology, 2002 In: PLATT,S.R; OLBY, N, J. **BSAVA Manual of Small Animal Ophthalmology**, 3 ed, Gloucester, England: British Small Animal Association, 2004, cap. 9, p. 133-154.

FORAN, P., LAWRENCE, G. W., SHONE, C. C., FOSTER, K. A. & DOLLY, J. O. Botulinum neurotoxin CI cleaves both syntaxin and SNAP-25 intact and permeabilised chromaffin cells: correlation with its blockade of catecholamine release. **Biochemistry**, v.35, p. 2630-2636, 1996.

GLASS, E. DE LAHUNTA, A. Lower motor neuron: General efferent visceral system. **Veterinary Neuroanatomy and Clinical Neurology**. 3ed. San Loius: Elsevier, 2009, cap 7, p. 168-190.

GONZÁLEZ, L.M.; TAVERA, F.J.T. Miastenia gravis adquirida en caninos domésticos. **Veterinaria México**, v.31, n.3, p.231-238, 2000.

GREENE, C.E. Moléstias bacterianas. In: Ettinger SJ, Feldman EC. **Tratado de Medicina Interna Veterinária**: moléstias do cão e do gato. 4a ed. São Paulo: Manole; 1997.

HILBE, M; GUSCETTI, F; WUNDERLIM, S; EHRENSPERGER, F. Synaptophysin: an Immunohistochemical Marker for Animal Dysautonomias. **Journal of Comparative Pathology**, London, v. 132, p. 223–227, 2005.

HILL, R.W; WYSE, G.A; ANDERSON, M. Control neurológico y endócrino sistema nervoso y relógios biológicos. **Fisiologia Animal**, Madrid, 2004. Cap 10, p.315-325.

HUNTER, L. C; POXTON, I. R. Systemic antibodies to Clostridium botulinum type C- protection from grass sickness. **Equine Veterinary Journal**, v.33, p.547-553, 2001.

HUNTER, L. C. The role of Clostridium botulinum type C in the pathogenesis of equine grass sickness. **PhD Thesis**, Edinburgh, University of Edinburgh.p 220-221, 2001.

HUNTER, L. C., MILLER, J. K. & POXTON, I. R. The association of Clostridium botulinum type C with equine grass sickness: a toxicoinfection? **Equine Veterinary Journal**, v. 31, p.492-499, 1999.

JONES, T.C.; HUNT, R.D.; KING, N. W. **Patologia Veterinária**. 6º. ed. São Paulo: Manole, p.433 -434, 1997.

KRIEK, N.P.J; ODENDAAL, M.W. Botulism. In: Coetzer JAW, Thomson GR, Tustin RC. **Infectious Diseases of Livestock**. Cape Town: Oxford Press, p.1354-1371. 1994.

KUROKAWA, Y., OGUMA, K., YOKOSAWA, N., SYOTO, B., FUKATSO, R. &YAMASHITA, I. Binding and cytotoxic effects of Clostridium botulinum type A, C I and E toxins in primary neuron cultures from foetal mouse brains. **Journal of General Microbiology**, v.133, p.2647-2657, 1987.

KIDDER, A.C.; JOHANNES, C.; O'BRIEN, D.P. *et al.* Feline dysautonomia in the Midwestern United States: a retrospective study of nine cases. **Journal of Feline Medical and Surgery**, London, v.10, p.130-136, 2008.

KEY, T.J.; GASKELL, C.J. Puzzling syndrome in cats associated with papillary dilatation. **Veterinary Record**, London, v.110, p.160, 1982.

MAUSS, S., CHAPONNIER, C., JUST, L., AKTORIES, K. & GABBIANI, G. ADP-ribosylation of actin isoforms by *C botulinum* C2 toxin and *C perfringens* iota toxin. **European Journal of Biochemistry**, v.194, p.237-241, 1990.

MONEGO, *et al.* Diagnóstico de *Clostridium botulinum* tipo C em cão – relato de caso. **Vet. Not.** Uberlândia, v.12, n.2, p.79-81, ago-dez. 2006.

MONTECUCCO, C., MOLGO, J. Botulinal neurotoxins: revival of an old killer. **Curr Opin Pharmacol**, v.5, p.274-279, 2005.

NELSON, R.W.; COUTO, C.C. **Medicina interna de pequenos animais**. 4 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, p.1468 . 2010.

NELSON, R.W; GUILHERME, C.C; **Medicina Interna de Pequenos Animais**, 2º ed. Rio de Janeiro: Guanabara, p. 826-827, 1992.

NOVELLAS, R.; SIMPSON, K.E.; GUNN-MOORE, D.A. *et al.* Imaging findings in 11 cats with feline dysautonomia. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, London, v.10, p.130-136, 2008.

NUNN, F.; CAVE, T.A.; KNOTTENBELT, C. *et al.* Association between Key–Gaskell syndrome and infection by *Clostridium botulinum* type C/D. **Veterinary Record**, London, v.155, p.111–115, 2004.

O'BRIEN, D.P.; JOHNSON, G.C. Dysautonomia and autonomic neuropathies. **Veterinary Clinical North America of Small Animal Practice**, v.32, p.251-265, 2002.

POLLIN, M.M.; GRIFFITHS, I.R. A review of the primary dysautonomias of domestic animals. **Journal of Comparative Pathology**, London, v.106, p.99-119, 1992.

ROCHLITZ, I. Feline dysautonomia (the Key-Gaskell or dilated pupil syndrome): a preliminary review. **Journal of Small Animal Practice**, v. 25, p.587- 598, 1984.

RADOSTIS, O.M. ; GAY, C.C.; D.C. BLOOD, D.C. ; HINCHCLIFF, K.W. **Clínica Veterinária**. 9º ed. Rio de Janeiro : Guanabara Koogan, 2000, p. 682 e 683.

RUSBRIDGE, C. Sistema nervoso. In: Ramsey IK, Tennant BJ. **Manual de Doenças Infecciosas em Cães e Gatos**. São Paulo: Rocca; p.270-271, 2010.

SHAPIRO, R.L; HATHEWAY, C; SWERDLOW, D.L. Botulism in the United States: a clinical and epidemiologic review. **Ann Intern Med**, v.129, p.221-228, 1998.

SHARP, N.J.H.; NASH, A.S.; GRIFFITHS, I.R. Feline dysautonomia (Key–Gaskell syndrome): a clinical and pathological study of forty cases. **Journal of Small Animal Practice**, v.25, p.599-615, 1984.

SHELTON, G.D. Myasthenia gravis: lessons from the past 10 years. **Journal of Small Animal Practice**, n.39, p.368-372, 1998.

SHELTON, G.D. Myasthenia gravis and disorders of neuromuscular transmission. **Veterinary Clinics of North America Small Animal Practices**, v.32, n.1 p.189– 206, 2002.

SYMONDS, H.W.; MCWILLIAMS, P.; THOMPSON, H. *et al.* A cluster of cases of feline dysautonomia (Key-Gaskell syndrome) in a closed colony of cats. **Veterinary Record**, London, v.136, p.353-355, 1995.

TAYLOR, S.M. Doenças neuromusculares. In: Nelson RW, Couto CG. **Medicina Interna de Pequenos Animais**. 4a ed. São Paulo: Elsevier; p.1104-1109, 2010.

TILLEU, L. P; SMITH JR, F. W. K. **Consulta Veterinária em 5 minutos**. Espécies Canina e Felina. 2º ed. São Paulo: Manole, p. 499-500, 2003.

TORRES, B.B.J. *et al.* Key–Gaskell syndrome in Brazil: first case report. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, Minas Gerais, v.66, n.4, p.1046-1050, 2014