



UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE LONDRINA

RENATO TAVARES CONCEIÇÃO

**ANÁLISE DO LÍQUIDO CEREBROESPINHAL E
MONITORAÇÃO NÃO INVASIVA DA PRESSÃO
INTRACRANIANA EM CÃES E GATOS**

Londrina
2019

RENATO TAVARES CONCEIÇÃO

**ANÁLISE DO LÍQUIDO CEREBROESPINHALE
MONITORAÇÃO NÃO INVASIVA DA PRESSÃO
INTRACRANIANA EM CÃES E GATOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal da Universidade Estadual de Londrina como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre.

Orientadora: Prof^a Dr^a Mônica Vicky Bahr Arias

Londrina
2019

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UEL

Conceição, Renato Tavares.

ANÁLISE DO LÍQUIDO CEREBROESPINHAL E MONITORAÇÃO NÃO INVASIVA DA PRESSÃO INTRACRANIANA EM CÃES E GATOS / Renato Tavares Conceição. - Londrina, 2019.

99 f. : il.

Orientador: Mônica Vicky Bahr Arias.

Dissertação (Mestrado em Clínicas Veterinárias) - Universidade Estadual de Londrina, Centro de Ciências Agrárias, Programa de Pós-Graduação em Clínicas Veterinárias, 2019. Inclui bibliografia.

1. Pressão Intracraniana - Tese. 2. Líquido Cerebroespinal - Tese. I. Arias, Mônica Vicky Bahr. II. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Ciências Agrárias. Programa de Pós-Graduação em Clínicas Veterinárias. III. Título.

RENATO TAVARES CONCEIÇÃO

**ANÁLISE DO LÍQUIDO CEREBROESPINAL E MONITORAÇÃO
NÃO INVASIVA DA PRESSÃO INTRACRANIANA EM CÃES E GATOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós- Graduação em Ciência Animal da Universidade Estadual de Londrina como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre.

BANCA EXAMINADORA

Prof^a Dr^a Mônica Vicky Bahr Arias
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Prof Dr Alexandre Mazzanti
Universidade Federal de Santa Maria - UFSM

Prof^oDr^a Karina Keller Marques da Costa Flaiban
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Londrina, 25de Janeiro de 2019.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por possibilitar todas as conquistas que eu obtive durante toda minha vida e por iluminar o meu caminho durante essa jornada.

Aos meus pais, Paula e Eduardo, por não medirem esforços para que eu pudesse buscar cada sonho que tive em minha vida. Vocês podem ter certeza que todas as minhas conquistas só foram possíveis por eu tê-los em minha vida. Ao meu irmão Lucas, por continuar sendo minha referência e meu exemplo, mesmo que distantes fisicamente. Agradeço também minha cunhada, Laísa, que soube me aceitar, mesmo nos meus momentos de deselegância. Agradeço minha irmã Julia, por estar sempre ao meu lado independentemente da distância ou das dificuldades encontradas nas mais diversas situações. Não me esquecendo de toda minha família, que direta ou indiretamente, sempre estiveram ao meu lado.

À minha orientadora, Professora Mônica, o mais profundo agradecimento por me aceitar como orientado, me deixar ainda mais fascinado pelo mundo da neurologia e por me transmitir diversos ensinamentos que me fizeram ser o veterinário que sou hoje.

Aos membros da banca, que disponibilizaram parte de seu tempo para contribuir com minha formação.

Agradeço também ao CNPq pela bolsa concedida que possibilitou o desenvolvimento dos projetos.

Ao Programa de Prática Hospitalar em Neurologia, ao Curso de Extensão em Neurologia e ao Itedes, meu sincero agradecimento pelo apoio financeiro que possibilitou a compra do aparelho de monitoração de pressão intracraniana não invasiva.

Raíra, Lari e Valdair, a vocês tenho muito a agradecer pela recepção e o companheirismo, que fizeram da minha passagem por Londrina e das tardes de projeto de neurologia, uma coisa muito alegre e divertida.

À Fernanda, por todo o apoio e por toda ajuda nas mais diversas ocasiões, além do auxílio no desenvolvimento desse trabalho.

Aos amigos que fiz durante minha residência em Botucatu, que mesmo morando em cidades diferentes, sempre estiveram comigo durante esses últimos anos.

Ao meu amigo Fernando Bakonyi, por todos os 20 anos de amizade, sempre me apoiando, me ouvindo e me aconselhando.

A todos os residentes da UEL, principalmente João, Larissa, Thomas, Marco, Luan, Felipe Pipa, Marininha e Gisele, os quais me fizeram aprender algo a mais todos os dias, seja na questão profissional quanto na questão pessoal.

A todos os alunos de graduação do projeto de neurologia, que contribuíram de forma expressiva para meu crescimento durante o período que permaneci em Londrina.

A Isadora e ao Raul, por me acolherem como irmãos e me proporcionarem momentos muito felizes dentro de uma amizade extremamente verdadeira.

Aos veterinários Alexandre, Thiago, Ana Carolina e Cristiane que me abriram as portas do Hospipet, confiando em meu trabalho. Além de todos os funcionários que trabalharam comigo nesse

grandioso hospital veterinário.

1 CONCEIÇÃO, Renato Tavares. **Análise do Líquido Cerebroespinal e monitoração não**
2 **invasiva da pressão intracraniana em Cães e Gatos.** 2018. 99 p. Dissertação de Mestrado
3 em Ciência Animal – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2018.
4

5 RESUMO 6

7 A análise do líquido cerebroespinal (LCE) é de grande importância para auxiliar na
8 confirmação ou exclusão de doenças do sistema nervoso central, quando avaliado em
9 conjuntos com outras informações. Além disso, o LCE também tem influência direta na
10 regulação da pressão intracraniana, que quando alterada pode trazer prejuízos importantes ao
11 paciente. Portanto, os objetivos do presente estudo foram avaliar de forma retrospectiva o tipo
12 e o grau de alteração do LCE de cães e gatos atendidos com alterações neurológicas, bem
13 como analisar a pressão intracraniana (PIC) de forma não invasiva com o novo
14 monitor Braincare®, em pacientes com e sem afecções neurológicas. Para o estudo do LCE
15 foram analisados de forma retrospectiva 245 prontuários de pacientes com alterações
16 neurológicas atendidos entre os anos de 2008 e 2017. Os pacientes foram distribuídos de
17 acordo com a classe de afecção neurológica e as alterações do LCE, analisadas de acordo com
18 a contagem de células nucleadas e aumento da concentração de proteínas. Foi realizada
19 estatística descritiva dos dados, correlacionando a classe de afecção neurológica, as alterações
20 presentes no LCE e a gravidade dessas alterações. As principais classes de afecção do SNC
21 encontradas foram as inflamatórias/infecciosas, seguidas pelas doenças degenerativas
22 neoplásicas. Pleocitose mononuclear e aumento discreto de proteínas foi a alteração mais
23 observada. O exame do LCE forneceu dados importantes para o auxílio diagnóstico das
24 afecções do sistema nervoso central neste grupo de animais. Já o estudo da avaliação não
25 invasiva da dinâmica da PIC foi realizado em 16 animais, sendo nove pacientes (sete cães e
26 dois gatos) sem alterações neurológicas, submetidos a procedimentos cirúrgicos eletivos, que
27 foram utilizados para definição do melhor ponto de colocação do sensor e análise das ondas
28 normais da PIC, e sete pacientes caninos com alterações neurológicas do SNC, para verificar
29 se havia alterações da PIC nesses casos. O melhor local de colocação do sensor foi definido
30 como a região parietal com o animal em decúbito lateral. Nos pacientes sem alterações
31 neurológicas a PIC estava normal pois foram observados os três picos característicos do
32 traçado, enquanto que em seis de sete pacientes com alterações neurológicas constatou-se
33 alteração do traçado indicando aumento da PIC. Os pacientes com alteração da PIC foram três
34 cães submetidos à mielografia, um por suspeita de neoplasia e dois por suspeita de DDIV, um
35 cão com trauma cranioencefálico e um cão hidrocefálico. O cão com discoespondilite não
36 apresentou aumento da PIC. Assim, o monitor não invasivo de pressão intracraniana
37 Braincare® forneceu dados importantes sobre a dinâmica da pressão intracraniana em
38 pacientes com diversas afecções neurológicas. A realização da coleta e análise do LCE bem
39 como a monitoração não invasiva da dinâmica da PIC foram exames complementares úteis
40 nos pacientes dos dois estudos e o novo monitor é um aparelho promissor para uso em
41 veterinária.
42

43 **Palavras-chave:** Hipertensão intracraniana. Líquido cefalorraquidiano. Proteínas do líquido
44 cefalorradiano. Contagem de leucócitos

45
46
47

1 CONCEIÇÃO, Renato Tavares. **Evaluation of Cerebrospinal Fluid in Dogs and Cats.**
2 2018. 99 p. Dissertation (Master's Degree in Animal Science) – Universidade Estadual de
3 Londrina, Londrina, 2018.

4 5 **ABSTRACT**

6
7 The Cerebrospinal Fluid (CSF) analysis is very important to help in central nervous system (CNS)
8 diseases confirmation or exclusion when measured together with other details. Besides that, the CSF
9 also has a direct influence on intracranial pressure regulation, that one when modified can bring some
10 important harms to the patient. Therefore the objectives of this study was to evaluate retrospectively the
11 CSF modified type and degree on cats and dogs attended with neurological disorders, as well
12 as analyzing the Intracranial Pressure (ICP) with the new monitor non-invasive Braincare® in patient
13 with and without neurological disorders, when both studies were performed in the same hospital. The
14 CSF study has analyzed 245 patient charts retrospectively with neurological disorders attended between
15 the years 2008 and 2017. The patients were included according to the neurological disorders class
16 and CSF variations, analyzing according to nucleated cell count and increased protein level. Descriptive
17 statistics were performed correlating the neurological disorder class, the alteration found on CSF and the
18 gravity of these alterations. The CNS main classes of affections that were found was
19 inflammatory/infectious, followed by degenerative and neoplastic diseases. Mononuclear pleocytosis
20 and discreet proteins increase were the most observed alteration. CSF analysis has provided important
21 data for CNS disorders diagnosis in this animal group. The non-invasive study of the ICP dynamic was
22 performed in 16 animals, among these patients (seven dogs and two cats) without neurological disorders
23 submitted to elective surgical procedure which were used to define the best sensor placement point and
24 analysis the ICP normal waves, and seven dogs with CNS neurological disorders to observe if
25 there were ICP alterations in these affections. The best sensor placement point was defined as the
26 parietal zone with the animal in lateral decubitus position. In the patients without neurological
27 alterations the PIC was normal because the three characteristic peaks of the tracing were observed,
28 whereas in six of seven patients with neurological alterations it was verified a change of the tracing
29 indicating an increase of the PIC. The patients with altered ICP were three dogs submitted to
30 myelography, one due to suspicion of neoplasia and two due to suspicion of DDIV, a dog with trauma
31 cranioencephalic and a hydrocephalic dog. The dog with discospondylitis had no increase in ICP. So,
32 the new monitor non-invasive Braincare® has provided important data about the intracranial dynamic
33 in patients with different neurological disorders. The gathering and CSF test as well as non-invasive
34 monitoring ICP dynamic were complementary useful tests in patients in the two studies and the new
35 monitor is a promising device for using in veterinary medicine.

36
37
38 **Key words:** Intracranial hypertension. CSF. CSF protein. Pleocytosis.
39

LISTA DE FIGURAS

1

2

Figura 1 – Anatomia do sistema ventricular em vista dorsal e lateral	16
Figura 2 – Traçado das ondas respiratória e cardíaca	28
Figura 3 – Formação dos três picos característicos das ondas cardíacas	28
Figura 4 – Morfologia anormal das ondas de PIC	35
Figura 5 – Colocação do sensor para monitoração da PIC de forma não invasiva	71
Figura 6 - Ondas de pulso da pressão intracraniana em pacientes sem alterações neurológicas, apresentando os picos P1 e P2.	72
Figura 7 – Ondas de pulso da pressão intracraniana dos pacientes com alterações neurológicas, apresentando os picos P1 e P2.	74

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

LISTA DE GRÁFICOS

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22

Gráfico 1 – Quantidade de prontuários avaliados com relação ao ano de atendimento dos pacientes no hospital veterinário	51
Gráfico 2 – Distribuição dos dados em relação à localização da lesão neurológica	53

LISTA DE TABELAS

1
2

Tabela 1 – Dados referentes ao sexo, peso e idade dos animais com alterações neurológicas que foram submetidos à coleta de líquido cerebrospinal	51
Tabela 2 – Dados referentes à raça, separados entre cães e gatos	52
Tabela 3 – Concentração de proteínas em relação às classes de afecções neurológicas nos exames de LCE de cães e gatos atendidos em um Hospital Veterinário Escola	56
Tabela 4 – Contagem de células nucleadas divididas pelas classes de afecções neurológicas nos exames de LCE de cães e gatos atendidos em um Hospital Veterinário Escola	57
Tabela 5 – Distribuição dos pacientes sem alteração neurológica em relação à espécie, raça, idade, peso e procedimento ao qual animal foi submetido, bem como protocolo anestésico utilizado	75
Tabela 6 – Distribuição dos pacientes com alteração neurológica em relação à raça, idade, 1 peso e afecção neurológica, além da relação de P1 e P2	76

3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

1
2

3

4 DDIV Doença do Disco Intervertebral

5 LCE Líquido Cerebroespinal

6 PAM Pressão Arterial Média

7 PIC Pressão Intracraniana

8 PPC Pressão de Perfusão Cerebral

9 SNC Sistema Nervoso Central

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

21

22

23

24

25

SUMÁRIO

1			
2			
3	1	INTRODUÇÃO	14
4			
5	2	REFERENCIAL TEÓRICO	15
6	2.1	ANATOMIA DO SISTEMA VENTRICULAR	15
7	2.2	PRODUÇÃO DO LCE	16
8	2.3	FLUIDOS DE INTERFACE	17
9	2.3.1	Barreira Hemato-Encefálica.....	18
10	2.3.2	Barreira Hemato-LCE	18
11	2.3.3	Barreira LCE-Interface Cérebro/Medula Espinhal	19
12	2.4	FUNÇÃO DO LCE	19
13	2.4.1	Proteção Mecânica e Regulação da Pressão Intracraniana	20
14	2.4.2	Regulação Química do SNC	20
15	2.4.3	Transporte Intracerebral	21
16	2.5	COLETA DO LCE.....	21
17	2.6	COMPOSIÇÃO E ANÁLISE DO LCE	22
18	2.7	Pressão Intracraniana	26
19	2.7.1	Dinâmica da PIC	27
20	2.8	Métodos de Aferição da Pressão Intracraniana.....	28
21	2.8.1	Métodos Invasivos de Aferição.....	29
22	2.8.1.1	Punção Lombar	29
23	2.8.1.2	Drenagem Ventricular Externa via Catéter (DVE)	30
24	2.8.1.3	Microsensores.....	31
25	2.8.2	Métodos Não Invasivos de Aferição	32
26	2.8.2.1	Ultrassonografia Doppler Transcraniana (UDT)	32
27	2.8.2.2	Diâmetro da Bainha do Nervo Óptico.....	32
28	2.8.2.3	Imagem de Ressonância Magnética	33
29	2.8.2.4	Monitor Não Invasivo - Braincare®	34
30			
31		REFERÊNCIAS	36
32			
33	3	OBJETIVOS	43
34	3.1	ARTIGO 1	

1	3.1.1	OBJETIVO GERAL	43
2	3.1.2	OBJETIVOS ESPECÍFICO	43
3	3.2	ARTIGO 2	
4	3.2.1	OBJETIVO GERAL	43
5	3.2.2	OBJETIVO ESPECÍFICO	43
6			
7	4	ARTIGOS PARA PUBLICAÇÃO	44
8	4.1	ARTIGO 1	44
9	4.2	ARTIGO 2	66
10			
11	5	CONSIDERAÇÕES FINAIS	81
12			
13		ANEXOS	
14		ANEXO A – Instruções aos autores (Revista Acta Scientiae Veterinariae).....	82
15		ANEXO B - Instruções aos autores (Revista European Neurology).....	94
16		ANEXO C – OF. CIRC. CEUA Nº 109/2018.....	98
17		ANEXO D - OF. CIRC. CEUA Nº 199/2015.....	99
18			
19			
20			
21			
22			
23			
24			
25			
26			
27			
28			

1 1 INTRODUÇÃO

2 A análise qualitativa do líquido cerebrospinal (LCE) é um exame de grande
3 importância para o auxílio diagnóstico de doenças neurológicas, tanto em seres humanos
4 quanto nos animais domésticos, principalmente nas doenças inflamatórias, sendo ainda
5 possível a identificação de agentes infecciosos em algumas afecções (BAILEY; VERNAU,
6 1997; DELAHUNTA; GLASS; KENT, 2015; DI TERLIZZI; PLATT, 2006; TIPOLD, 1995).
7 Apesar da análise do LCE auxiliar na confirmação ou exclusão de várias doenças do Sistema
8 Nervoso Central (SNC) e Sistema Nervoso Periférico (SNP), é necessária a avaliação
9 criteriosa da resenha e anamnese, exame físico, exame neurológico, exames de imagem e
10 outros testes diagnósticos para que o exame de líquido seja corretamente interpretado em cada
11 caso específico (CHRISMAN, 1992; DI TERLIZZI; PLATT, 2006; VERNAU, 2005).

12 A pressão intracraniana (PIC) é regulada pelo balanço entre o parênquima cerebral, o
13 volume sanguíneo e o LCE. O aumento de qualquer uma dessas variáveis pode levar ao
14 aumento da PIC, causando dano cerebral via compressão das estruturas cerebrais ou pela
15 redução do fluxo sanguíneo encefálico (SASAOKA et al., 2018).

16 Em Medicina Veterinária, a aferição da PIC raramente é realizada em pequenos
17 animais, devido ao custo dos sensores, necessidade de inserção do cateter, complicações como
18 infecção e necessidade de manutenção dos animais em Unidades de Terapia Intensiva
19 (MADISON; SHARMA; HAIDEKKER, 2015). Um novo método de aferição da PIC de
20 forma não invasiva, foi desenvolvido pela Braincare Inc. (Brasil) e apresentou bons resultados
21 quando utilizado em ratos e humanos. O sistema consiste de um extensômetro de resistência
22 elétrica, capaz de captar as deformações ósseas decorrentes da variação da pressão
23 intracraniana. A monitoração da PIC por esse método baseia-se na avaliação da dinâmica da
24 PIC e observação do traçado obtido e do formato das ondas, que devem apresentar três picos
25 característicos nos casos em que a complacência cerebral está normal.

26 Assim, os objetivos do presente estudo foram verificar a frequência de alterações no
27 exame do LCE em cães e gatos com afecções neurológicas, atendidos em um Hospital
28 Veterinário Escola e descrever os resultados iniciais obtidos por meio da monitoração não
29 invasiva da PIC em cães com e sem afecções neurológicas e gatos saudáveis com o aparelho
30 supracitado. Portanto o referencial teórico a seguir irá revisar tópicos relacionados ao LCE e a
31 PIC.

32

33

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 ANATOMIA DO SISTEMA VENTRICULAR

O sistema ventricular é formado a partir do tubo neural primitivo e é composto por quatro cavidades encefálicas, denominadas ventrículos (Figura 1), que estão conectadas entre si e que são revestidos por células endoteliais e preenchidos por LCE (GETTY 1986; DE LAHUNTA 1983; PRADA 2014).

Os ventrículos laterais direito e esquerdo possuem um formato de letra “C”, são compostos por um corno rostral, uma parte central e um corno temporal, e estão localizados cada um dentro do seu respectivo hemisfério cerebral. Têm, como limites, o bulbo olfatório em sua porção rostral, o assoalho é constituído pelo núcleo caudado, pelo fórnix, pela fímbria do hipocampo e pelo hipocampo e o teto é formado pelo corpo caloso (GETTY, 1986; PRADA, 2014).

O terceiro ventrículo se encontra no diencéfalo, tem formato circular e se localiza ao redor da aderência intertalâmica. Fazem parte do seu assoalho o quiasma óptico, o infundíbulo da hipófise, o túbercinéreo e o corpo mamilar, o limite rostral é a lâmina terminal cinzenta, o limite caudal é estabelecido pela glândula pineal, pela comissura caudal e pelo aqueduto mesencefálico e seu teto é formado pela tela coroide do terceiro ventrículo (GETTY, 1986; PRADA, 2014).

O quarto ventrículo, também chamado de cavidade rombencefálica, situa-se entre o cerebelo e o tronco encefálico e seu assoalho é formado pela fossa romboide. O teto desta cavidade é formado na porção rostral pelo véu medular rostral, pelo véu medular caudal em sua porção central e pela tela corióidea do quarto ventrículo em sua porção caudal (PRADA 2014; GETTY 1986).

Os ventrículos laterais não se comunicam entre si, porém conectam-se com o terceiro ventrículo através do forame interventricular e o terceiro e o quarto ventrículos se comunicam pelo aqueduto mesencefálico. O quarto ventrículo, em sua porção caudal, se comunica com o canal central da medula espinhal (DE LAHUNTA 1983; CUNNINGHAM; KLEIN 2009).

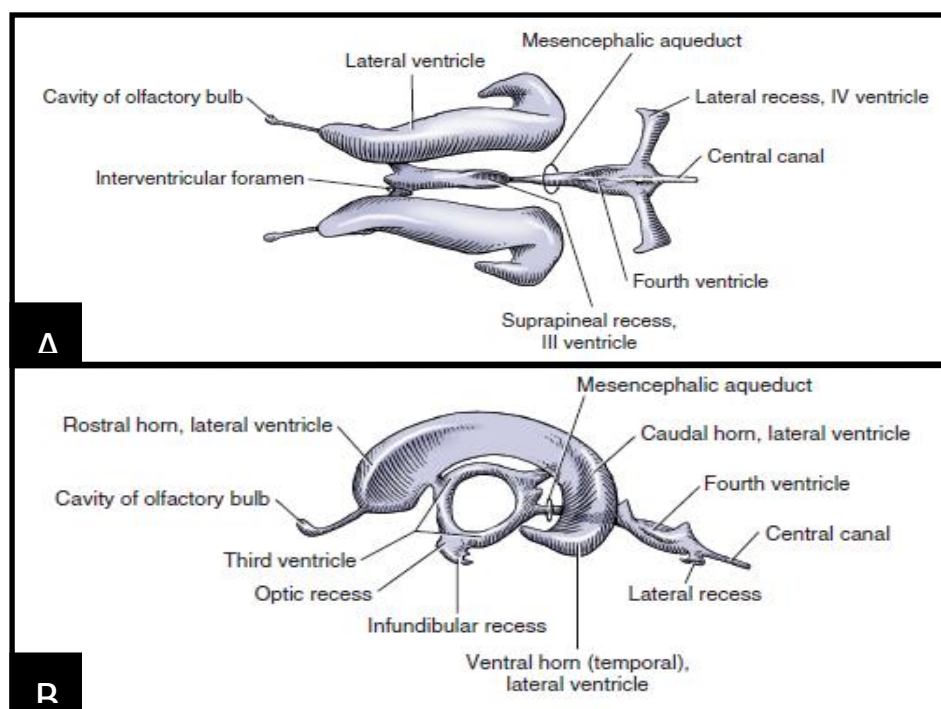
Os plexos coróides são formados pelas telas coróideas, que são resultantes de invaginações da pia-máter, que trazem consigo os vasos nela presentes e são revestidas por células endoteliais. Microscopicamente, os plexos coróides são revestidos por células epiteliais cubóides simples com presença de microvilosidades. Os plexos coróides se localizam no assoalho dos ventrículos laterais, no teto do terceiro ventrículo e emergem da cavidade subaracnoide no quarto ventrículo (GETTY 1986; PRADA 2014).

1 O sangue chega até o plexo coroide pela artéria carótida interna e artéria vertebral.
 2 Nos ventrículos laterais o suprimento sanguíneo chega pela artéria coroidalrostral, que é um
 3 ramo da artéria carótida interna, e pela artéria coroidalcaudal, que provém da artéria vertebral.
 4 A artéria coroidalcaudal também realiza a irrigação do plexo coroide no terceiro ventrículo. O
 5 plexo coroide do quarto ventrículo é irrigado pelas artérias cerebelares rostral e caudal inferior
 6 (DAMKIER; BROWN; PRAETORIUS, 2013; EVANS; MILLER, 2013; THOMSON;
 7 HAHN; JOHNSON, 2012).

8

9 **Figura 1**– Anatomia do sistema ventricular em vista dorsal e lateral

10



11

12

A – visão dorsal, B – visão lateral. Fonte: DELAHUNTA; GLASS; KENT, 2015

13

14

15

2.2 PRODUÇÃO DO LCE

16

17

18

19

20

21

O líquido cerebrospinal é produzido a partir da filtração do plasmasanguíneo, sendo assim, ambos possuem composições muito semelhantes, com exceção da concentração de proteínas, que é bem reduzida no LCE (BROWN et al., 2004). Íons como potássio, magnésio, bicarbonato e cálcio, enzimas e outras substâncias também fazem parte da composição do LCE (BROWN et al., 2004; DI TERLIZZI; PLATT, 2006). Os plexos coroides são projeções de células presentes nos ventrículos, compostos por pequenos capilares revestidos por uma

1 fina camada epitelial. Existem dois processos diretamente ligados à produção do LCE, a
2 ultrafiltração do plasma sanguíneo por meio da parede endotelial capilar do plexo coroide e a
3 secreção ativa das células epiteliais da coroide (DI TERLIZZI; PLATT, 2006). O transporte
4 ativo de íons de sódio das células epiteliais coroidais para dentro dos ventrículos é de suma
5 importância para a secreção de LCE (FISHMAN, 1992). Por consequência deste transporte
6 ativo, moléculas de água e íons cloreto e bicarbonato também são transportados para dentro
7 dos ventrículos por meio de difusão facilitada (DI TERLIZZI; PLATT, 2006).

8 A maior parte do LCE é formada pelos plexos coroides, sendo dois terços produzidos
9 no quarto ventrículo (BERING; SATO, 1963), enquanto o revestimento ependimal
10 ventricular, a membrana ‘plial-gliar’ externa e os vasos sanguíneos do espaço subaracnóide
11 produzem o restante (SPEAKE et al., 2001). A taxa de formação do LCE depende do tamanho
12 do plexo coroide e da taxa de troca de íons, principalmente cloreto, bicarbonato e
13 sódio (TERLIZZI; PLATT, 2006). A troca desses íons faz com que água saia do sangue em
14 direção ao lúmen ventricular por meio da formação de um gradiente osmótico (DAMKIER;
15 BROWN; PRAETORIUS, 2013; JOHANSON et al., 2008) Em cães a formação de LCE
16 ocorre na velocidade de 0,047mL/min, variando de acordo com o tamanho do animal. Já em
17 gatos, essa taxa é menor, chegando a 0,017mL/min. O uso de glicocorticoides exógenos pode
18 reduzir a produção do LCE (JEFFERY, 2014), podendo diminuir em até 50% com o uso de
19 dexametasona (LINDVALL-AXELSSON; OWMAN, 1989).

20 O LCE flui dos ventrículos laterais para o terceiro ventrículo e, posteriormente para o
21 quarto ventrículo por meio de um gradiente de pressão. Neste ventrículo, através das aberturas
22 laterais e mediana, o LCE invade a cavidade subaracnoideasendo a maior parte direcionada
23 em sentido rostral e menor quantidade deslocada caudalmente em direção à medula espinhal
24 (PRADA 2014; CUNNINGHAM; KLEIN, 2009).

25 O LCE presente na região encefálica é absorvido pelo sistema venoso por meio das
26 granulações aracnoides, principalmente no seio sagital dorsal. Já o LCE contido no espaço
27 subaracnoide na medula espinhal é absorvido pelas granulações aracnoides presentes nos
28 manguitos da dura-máter que acompanham as raízes nervosas (CUNNINGHAM; KLEIN,
29 2009; PRADA, 2014).

30

31 **2.3 FLUIDOS DE INTERFACE**

32 Existem três compartimentos intracranianos que contêm fluido extracelular associados
33 ao parênquima cerebral (plasma, LCE e fluido intersticial) e há barreiras que separam o SNC
34 do resto do organismo (barreira hemato-encefálica, barreira liquorencefálica e barreira hemo-

1 liquórica). Essas barreiras são essenciais na manutenção do ambiente extracelular do cérebro,
2 pois regulam a composição iônica e bioquímica dos diferentes compartimentos de fluidos,
3 visando proteger o SNC, manter a função cerebral normal e regular a pressão intracraniana
4 (DELAHUNTA; GLASS; KENT, 2015; DI TERLIZZI; PLATT, 2006).

6 **2.3.1 Barreira Hematoencefálica**

7 As barreiras presentes no SNC são semipermeáveis, controlam a produção e absorção
8 do LCE e mantêm um ambiente estável em relação a alterações na composição do sangue.
9 Quando ocorrem lesões nessas barreiras, substâncias nocivas provenientes do sangue podem
10 ter acesso ao SNC (DELAHUNTA; GLASS; KENT, 2015; DI TERLIZZI; PLATT, 2006).
11 Tais barreiras são formadas por células epiteliais e aracnoides, unidas por meio de junções
12 entre as células, que recobrem toda a superfície do encéfalo. Elas estão presentes tanto no
13 plexo coroide quanto nas membranas capilares que abrangem todas as porções do encéfalo
14 com exceção do hipotálamo, glândula pituitária e área postrema, locais onde as substâncias se
15 difundem com facilidade nos tecidos (DI TERLIZZI; PLATT, 2006; MILLER; LESLIE,
16 1994). Alterações nos fluidos corporais como osmolaridade do plasma, concentração de
17 glicose e concentração de eletrólitos são controlados e monitorados na área postrema
18 (BRAUND, 1994; DE LAHUNTA, 1983; FISHMAN, 1992).

19 Esta barreira está situada entre o plasma e o fluido extracelular do espaço intersticial
20 nos capilares e é formada por células endoteliais não fenestradas com junções interendoteliais
21 e uma membrana basal espessa, o que confere impermeabilidade e alta resistência elétrica
22 (DELAHUNTA; GLASS; KENT, 2015; DI TERLIZZI; PLATT, 2006).

23 A parte física da barreira hematoencefálica é constituída pelas células endoteliais do
24 SNC, e essas são as estruturas mais importantes na manutenção do ambiente neuronal, visto
25 que possuem maior área de superfície quando comparada às outras interfaces. As junções
26 interendoteliais separam o SNC da circulação sistêmica, porém essa divisão pode ser afetada
27 por diversas condições inflamatórias (BRAUND, 1994; DI TERLIZZI; PLATT, 2006).

29 **2.3.2 Barreira Hemato-Liquórica**

30 A barreira hemato-liquórica, em conjunto com a barreira hematoencefálica, separa o
31 plasma sanguíneo do LCE na região do plexo coroide por meio de uma membrana
32 semipermeável, impedindo que moléculas presentes no sangue entrem no parênquima do SNC
33 (DELAHUNTA; GLASS; KENT, 2015; THOMSON; HAHN; JOHNSON, 2012). Essa
34 membrana semipermeável é formada por duas camadas de células e uma membrana basal fina

1 entre elas. A camada endotelial vascular e sua membrana basal possuem fenestrações, mas não
2 junções oclusivas entre as células. Já no epitélio coróide há grandes células cubóides com
3 junções oclusivas nas superfícies ventriculares. Algumas células da meninge se encontram
4 intercaladas entre estas células endoteliais e epiteliais. Nos casos de desequilíbrios ácido-base,
5 a troca de bicarbonato é lenta devido a certa impermeabilidade desta barreira ao bicarbonato e
6 o dióxido de carbono passa de forma rápida entre o plasma e o LCE (DELAHUNTA;
7 GLASS; KENT, 2015).

9 **2.3.3 Interface LCE-Encéfalo/Medula Espinhal**

10 Não existe uma barreira significativa entre o líquido cerebrospinal dentro dos
11 ventrículos ou espaço subaracnoide e o fluido extracelular do espaço intersticial do
12 parênquima. Assim, esse espaço entre a superfície do tecido nervoso e os ventrículos é
13 chamado de interface. O epêndima, composto por células epiteliais cubóides, reveste a
14 superfície dos ventrículos logo acima de uma camada subependimária de células gliais. Essa
15 superfície é responsável pela troca entre o fluido ventricular e o fluido extracelular do espaço
16 subependimário cerebral (DAVSON; SEGAL, 1996).

17 Os núcleos hipotalâmicos estão em contato com a superfície ventricular por meio da
18 eminência ou infundíbulo mediano, uma área que possui células ependimárias especializadas,
19 chamadas de tanócitos (DI TERLIZZI; PLATT, 2006).

20 As leptomeninges envolvem o encéfalo e a medula espinhal, e são formadas pela
21 aracnoide e pela pia-máter. A associação das duas membranas forma o espaço subaracnoide
22 que é preenchido por LCE extraventricular (DELAHUNTA; GLASS; KENT, 2015). Devido
23 ao fato da pia-máter e do epêndima serem extremamente permeáveis, todas as substâncias que
24 entram no LCE podem se difundir para o fluido intersticial do encéfalo. Da mesma forma, as
25 substâncias do fluido intersticial do encéfalo também podem se difundir para o LCE (DI
26 TERLIZZI; PLATT, 2006).

28 **2.4 FUNÇÕES DO LCE**

29 O LCE possui como principais funções proteção mecânica do encéfalo, regulação da
30 pressão intracraniana (PIC), regulação química do SNC e transporte intracerebral de
31 substâncias (CUNNINGHAM; KLEIN, 2009; DI TERLIZZI; PLATT, 2006;
32 POLIZOPOULOU, 2014).

2.4.1 Proteção Mecânica e Regulação da Pressão Intracraniana

O encéfalo fica imerso no LCE, garantindo assim proteção mecânica contra traumas, o que é de grande importância para evitar danos ao SNC, uma vez que a força exercida durante o trauma é disseminada pelo LCE ao invés de ser transferida diretamente ao tecido neural (CUNNINGHAM; KLEIN, 2009; POLIZOPOULOU, 2014).

Outro fator que pode levar à lesão cerebral é o aumento da pressão intracraniana (PIC). O crânio é uma estrutura rígida com um volume que não sofre alterações e que aloja três elementos: o tecido cerebral, a vascularização intracraniana/sangue e o LCE. Como o tecido cerebral normal não altera sua composição e seu volume, apenas o LCE e o sangue podem alterar a PIC, assim tais componentes variam de maneira inversa para manter a PIC normal. Em casos de alterações na PIC, mecanismos compensatórios são ativados caso haja aumento do volume sanguíneo, por exemplo, em uma hemorragia, o LCE pode ser deslocado para o espaço subaracnoide cervical, já que a dura-máter possui maior elasticidade. Em casos de alteração crônica da PIC pode ocorrer redução na produção do LCE ou aumento na absorção do mesmo (DI TERLIZZI; PLATT, 2006; ROWLAND; FINK; RUBIN, 1991).

Podem ocorrer ainda variações fisiológicas na PIC, derivadas da função cardíaca ou da atividade respiratória (DI TERLIZZI; PLATT, 2006; HERNDON; BRUMBACK, 1989). Por exemplo, em seres humanos, a inspiração causa diminuição na pressão do LCE, que aumentará durante a expiração. Essa alteração provavelmente está ligada às mudanças na pressão venosa intracraniana associada à respiração (HERNDON; BRUMBACK, 1989).

2.4.2 Regulação Química do SNC

Como o tecido nervoso é menos tolerante a mudanças em sua composição iônica, o LCE exerce uma função muito importante de filtrar substâncias potencialmente tóxicas, garantindo que os fluidos que circundam o encéfalo tenham uma composição química adequada (DI TERLIZZI; PLATT, 2006). Já que o encéfalo não possui sistema linfático, fluidos e substâncias como proteínas, células e bactérias são deslocadas pelos espaços perivasculares ou são difundidos por meio da pia-máter até chegarem ao espaço subaracnoide onde serão incorporadas ao LCE e posteriormente absorvidos pelas vilosidades aracnoides das veias cerebrais (DE LAHUNTA, 1983; GUYTON; HALL, 2006). Há a hipótese de que o LCE flui pelas bainhas das artérias da pia-máter, passando pelo espaço extracelular do encéfalo, retornando para o espaço subaracnoide por meio das bainhas das veias, carreando moléculas de pequeno tamanho e peptídeos do encéfalo para o líquido

1 cerebrospinal, que será drenado para o sangue. Essa hipótese foi chamada de sistema
2 glnfático (ILIFF et al., 2012, 2013).

3 O LCE também carrega substâncias solúveis em água para o parênquima cerebral.
4 Sendo assim, todos os solutos que ultrapassam a barreira hematoencefálica (BHE) ou que são
5 produzidos pelo encéfalo passam do fluido intersticial para o LCE, por meio de difusão livre
6 (DI TERLIZZI; PLATT, 2006).

7

8 **2.4.3 Transporte Intracerebral**

9 O LCE realiza o transporte intracerebral de substâncias biológicas como, por exemplo,
10 fatores de liberação de hormônios, produzidos pelo hipotálamo, que são drenados para o LCE
11 no terceiro ventrículo e depois levados até seu sítio de ação. Outras substâncias transportadas
12 pelo LCE são os neurotransmissores e neuropeptídios, além de opióides e outras substâncias
13 neuroativas (DI TERLIZZI; PLATT, 2006; ELLENBERGER et al., 2004; FISHMAN, 1992;
14 PODELL; HADJICONSTANTINOU, 1997).

15

16 **2.5 COLETA DE LCE**

17 A coleta pode ser realizada no espaço subaracnoide tanto da cisterna cerebelomedular,
18 quanto da região lombar. Como o LCE possui um fluxo rostro-caudal, o local de coleta do
19 LCE deve ser preferencialmente caudal à região suspeita de possuir alteração (DI TERLIZZI;
20 PLATT, 2009; THOMSON; KORNEGAY; STEVENS, 1990).

21 Para análise do LCE são necessários tubos estéreis e tubos com EDTA em caso de envio
22 do material para exame molecular, luvas cirúrgicas estéreis e agulhas espinhais. Em cães
23 pequenos e em gatos, podem ser utilizadas agulhas hipodérmicas 22 ou 24 G (25x0,7 ou
24 20x0,55, respectivamente) (DI TERLIZZI; PLATT, 2009).

25 Para realização da coleta, o paciente deve ser submetido à anestesia geral para garantir
26 a imobilidade e reduzir o risco de trauma iatrogênico ao tecido nervoso e do desconforto.
27 Recomenda-se ainda tricotomia e antissepsia rigorosa da região a ser puncionada. Em casos
28 de falha na antissepsia, pode ocorrer a entrada de micro-organismos patogênicos no SNC
29 (COOK; DENICOLA, 1988). Como existem alguns riscos na coleta de LCE, em casos
30 específicos o exame pode ser contraindicado. Em pacientes com algumas alterações
31 sistêmicas a necessidade de anestesia geral deve ser considerada fator de risco. Outras
32 contraindicações são aumento da pressão intracraniana, suspeita de coagulopatias, subluxação
33 atlantoaxial, má formação semelhante à Chiari, trauma cervical, desidratação e feridas no

1 local da punção. Assim, animais com essas afecções não devem ser submetidos ao exame.
2 Sendo assim, os riscos e os benefícios devem ser ponderados antes da realização da punção
3 (DI TERLIZZI; PLATT, 2009), e a coleta deve ser feita por um indivíduo experiente,
4 minimizando as chances de lesões permanentes ou até mesmo fatais ao paciente (BROCAL et
5 al., 2016; DI TERLIZZI; PLATT, 2009; LUJÁN FELIU-PASCUAL et al., 2008).

6 Para coleta de LCE da cisterna cerebelomedular, o animal deve ser posicionado em
7 decúbito lateral e a cabeça deve ser flexionada para que se forme um ângulo de 90° entre o
8 crânio e a coluna vertebral, e o focinho do paciente deve ser mantido paralelo à mesa. As asas
9 do atlas e a proeminência occipital são utilizadas como referência e linhas imaginárias são
10 traçadas da proeminência occipital para as bordas da asa de C2, formando um triângulo, e a
11 agulha é inserida no centro desse triângulo. A agulha deve ser posicionada de forma
12 perpendicular à coluna vertebral e introduzida lentamente até a ocorrência de perda de
13 resistência após ultrapassar a membrana atlanto-occipital e a dura-máter, adentrando no
14 espaço subaracnoide (DELAHUNTA; GLASS; KENT, 2015; DEWEY; DA COSTA, 2016).
15 Após o início da saída do líquido cerebrospinal, deve-se deixar que o mesmo goteje no
16 frasco de coleta.

17 Na região lombar, a obtenção de LCE é mais difícil e mais propensa à contaminação
18 sanguínea. O paciente é colocado em decúbito lateral e seus membros pélvicos são
19 flexionados cranialmente. Os espaços intervertebrais mais recomendados para a coleta são L5-
20 L6 nos cães e L6-L7 em gatos, devido ao fato de que nessas regiões não há a presença de
21 medula espinhal, apenas o cone medular e a cauda equina (DI TERLIZZI; PLATT, 2009;
22 LORENZ; COATES; KENT, 2011). A agulha é colocada de forma perpendicular à lâmina
23 dorsal vertebral, cranialmente ao processo espinhoso da vértebra situada caudalmente e
24 inserida de forma lenta, atravessando a pele, o ligamento interespinhoso, o ligamento amarelo
25 e o espaço epidural, e a seguir o espaço subaracnoide. Caso a agulha atinja o osso, a mesma
26 deve ser reposicionada alguns milímetros cranial ou caudalmente. Devido à estimulação de
27 raízes nervosas ou da cauda equina pela penetração da agulha, pode-se observar uma
28 contração da cauda ou dos membros pélvicos. O fluxo de LCE nessa região é mais lento
29 quando comparado ao fluxo da cisterna cerebelomedular e a quantidade coletada menor
30 (DELAHUNTA; GLASS; KENT, 2015; DI TERLIZZI; PLATT, 2009).

31

32 **2.6 COMPOSIÇÃO E ANÁLISE DO LCE**

33 A análise do LCE é um exame de grande importância para o auxílio diagnóstico de

1 doenças neurológicas, tanto em seres humanos quanto nos animais domésticos,
2 principalmente nas doenças inflamatórias, sendo ainda possível a identificação de agentes
3 infecciosos em algumas afecções (BAILEY; VERNAU, 1997; DELAHUNTA; GLASS;
4 KENT, 2015; DI TERLIZZI; PLATT, 2006; TIPOLD, 1995). As categorias de doenças que
5 podem ser diagnosticadas com a análise do LCE, associado ou não a outros exames
6 complementares, são as afecções inflamatórias, infecciosas, neoplásicas, vasculares e
7 degenerativas. As afecções congênitas, metabólicas, tóxicas, nutricionais e idiopáticas
8 raramente apresentam alterações neste exame (DI TERLIZZI; PLATT, 2009).

9 Apesar da análise do LCE possuir boa sensibilidade pois permite confirmar ou excluir
10 certas doenças do SNC e SNP, é necessária a avaliação criteriosa da resenha e anamnese do
11 paciente, exame físico, exame neurológico, exames de imagem e outros testes diagnósticos
12 para que o exame seja corretamente interpretado em cada caso específico (CHRISMAN,
13 1992; DI TERLIZZI; PLATT, 2006; VERNAU, 2005).

14 Este exame pode fornecer enorme contribuição para o diagnóstico de diversas
15 afecções neurológicas em pequenos animais, porém é subutilizado pelos veterinários, havendo
16 poucos dados na literatura nacional sobre o assunto (GAMA et al., 2005; POLIDORO et al.,
17 2018).

18 O LCE normal é límpido, incolor, quase não possui células, apresenta baixa
19 concentração de proteína, é de reação alcalina fraca e não coagula pelo calor. É composto
20 basicamente por 99% de água e eletrólitos como cloreto de sódio, potássio, magnésio, cálcio
21 entre outros (BARONE; BORTOLAMI, 2004; CHRISMAN, 1982; DI TERLIZZI; PLATT,
22 2006; DOYLE; SOLANO-GALLEGO, 2009; PRADA, 2014).

23 O LCE normal deve apresentar-se translúcido, sendo que qualquer alteração em sua
24 cor representa alguma anormalidade. Uma coloração rosada sugere presença de sangue na
25 amostra, enquanto um LCE xantocrômico indica presença de oxihemoglobina ou
26 metahemoglobina decorrente de degradação de hemoglobina secundária à destruição
27 eritrocitária endógena (DI TERLIZZI; PLATT, 2009; KJELDSBERG; KNIGHT, 1986;
28 WILLARD; TVEDTEN, 2012).

29 Não deve haver eritrócitos no LCE normal, porém o valor de até 30 eritrócitos/ μ L
30 pode ser considerado normal. A contagem de leucócitos pode variar de acordo com a espécie.
31 Quando o LCE é coletado pela cisterna cerebelomedular pode-se observar até 5 leucócitos/ μ L,
32 enquanto na coleta pela região lombar há entre 1 e 8 células/ μ L. O aumento de leucócitos é
33 chamado de pleocitose (BAILEY; HIGGINS, 1985; BRAUND, 1994; CHRISMAN, 1982;
34 MEINKOTH; CRYSTAL, 2014). A contaminação do LCE com eritrócitos pode levar ao

1 aumento nos níveis de proteínas, sendo um fator de correção estabelecido em 1 mg/dL de
2 proteína para cada 1000 eritrócitos/ μ L (BRAUND, 1994; DOYLE; SOLANO-GALLEGOS,
3 2009). Entretanto, em um estudo realizado com cães com e sem doença neurológica, não
4 houve correlação entre a contaminação sanguínea e o aumento dos níveis de proteína
5 (HURTT; SMITH, 1997).

6 Quando a contagem de leucócitos é maior que 500 células/ μ L, há turbidez do LCE, já
7 quando a pleocitose é leve à moderada isso dificilmente ocorre (CHRISMAN, 1992; DI
8 TERLIZZI; PLATT, 2009).

9 Recomenda-se que a análise do LCE seja realizada até uma hora após a coleta, devido
10 à deterioração celular do LCE ser tempo-dependente (FRY et al., 2006). O uso de soro
11 autólogo pode auxiliar no armazenamento do LCE por até 48 horas, mostrando-se eficaz para
12 preservação celular (BIENZLE; MCDONNELL; STANTON, 2000). Se a morfologia celular
13 estiver alterada ou houver redução na contagem do número de células nucleadas, pode indicar
14 tempo elevado entre a coleta e o processamento da amostra (CUNNINGHAM; KLEIN, 2009;
15 FRY et al., 2006).

16 Os níveis de glicose do LCE são dependentes da concentração de glicose no sangue,
17 da taxa de transporte de glicose para o LCE e do metabolismo do SNC. Devido à alta taxa
18 metabólica do SNC, a concentração de glicose do LCE deve corresponder a 60-80% da
19 concentração sanguínea (DAVSON; POLLAY, 1963; DI TERLIZZI; PLATT, 2006). O
20 aumento da concentração de glicose no LCE geralmente está associado à hiperglicemia
21 sistêmica, não possuindo relevância clínica. Já em casos de meningite bacteriana ou fúngica,
22 devido ao consumo da glicose pelos micro-organismos e pelos leucócitos polimorfonucleares,
23 pode ocorrer hipoglicorraquia (VITE; BRAUND, 2003).

24 A concentração de proteína líquórica é baixa, sendo composta por albumina, variando de
25 acordo com o local de coleta. Amostras coletadas da região lombar apresentam concentração
26 proteica maior quando comparada ao material coletado da cisterna magna, com valores
27 normais variando de 10 a 40 mg/dL e 10 a 25 mg/dL respectivamente. O aumento nos níveis de
28 proteína pode alterar a turbidez do LCE e geralmente está associado a doenças inflamatórias e
29 infecciosas (BRAUND, 1994; CHRISMAN, 1982; DI TERLIZZI; PLATT, 2006).

30 As meningoencefalites são as afecções que apresentam o maior aumento de proteínas,
31 podendo ultrapassar 1000 mg/dL. Aumentos moderados a marcantes, superiores a 200 mg/dL,
32 podem ocorrer em casos de peritonite infecciosa felina e em cães com meningoencefalite
33 granulomatosa (MEG). Aumentos moderados, entre 60 e 100 mg/dL, associados à pleocitose,
34 são vistos em casos de doenças virais, rickettsiais, fúngicas ou por protozoários (BRAUND,

1 1994; RAND et al., 1994; SINGH et al., 2005).

2 Concentrações elevadas de proteína associadas ao aumento de células podem ser vistas
3 em casos de tumores no sistema nervoso central (CLUZEL et al., 2016). A dissociação
4 albuminocitológica, caracterizada por aumento na concentração de proteína sem que ocorra
5 aumento de células, é visto comumente em neoplasias do SNC, mas também pode ser
6 observada em casos de doença vascular e compressão da medula espinhal, entre outros
7 (BRAUND, 1994; WINDSOR et al., 2008).

8 A contagem total de células e o seu diferencial são a parte mais importante da análise.
9 Caso o número de leucócitos seja maior que 5 células/ μ L, deve-se realizar a contagem
10 diferencial das mesmas, sendo que o LCE normal apresenta predomínio de células
11 mononucleares (BAILEY; HIGGINS, 1985; BRAUND, 1994; CHRISMAN, 1982; DEWEY;
12 DA COSTA, 2016; MEINKOTH; CRYSTAL, 2014). Os tipos de pleocitose podem variar de
13 acordo com a intensidade do aumento de células, sendo dividida em discreta, moderada e
14 marcante, e com o tipo de célula predominante, podendo ser classificada como mononuclear,
15 neutrofílica, eosinofílica e mista (WILLARD; TVEDTEN, 2012).

16 A contagem de células geralmente encontra-se dentro dos intervalos fisiológicos em
17 casos de má-formações congênitas, doenças metabólicas e distúrbios nutricionais. Em casos
18 de neoplasias do SNC também pode haver contagem dentro dos limites normais, ou ocorrer
19 pleocitose com predomínio de neutrófilos, provavelmente relacionada à necrose causada pelo
20 tumor (BRAUND, 1994; CLUZEL et al., 2016).

21 A análise de LCE em casos de doença do disco intervertebral (DDIV) pode ter
22 correlação com o prognóstico. De acordo com os resultados encontrados por SRUGO et al.
23 (2011), os pacientes que apresentaram menor concentração de proteínas no LCE, menor
24 contagem de células nucleadas e menor relação macrófago/monócito apresentaram um
25 prognóstico melhor, tanto aos 30 dias após a cirurgia, quanto ao final do estudo.

26 A cultura do LCE deve ser realizada nos casos em que haja suspeita de infecção,
27 fúngica ou bacteriana no SNC. No entanto, pode ser raro pacientes com infecção apresentarem
28 resultado positivo na cultura bacteriana do LCE (DI TERLIZZI; PLATT, 2009; TIPOLD,
29 1995). A cultura pode ser negativa caso haja erro, como por exemplo contaminação ou
30 armazenamento da amostra de forma inadequada, no momento de realização da cultura ou nos
31 casos em que o número de agentes patogênicos do LCE se encontre baixo (DI TERLIZZI;
32 PLATT, 2009; GARGES, 2006). Nos casos de cultura fúngica, o *Cryptococcus neoformans* é o
33 agente patogênico mais comum e a coleta do LCE pode ser essencial para o diagnóstico dessa

1 afecção. Outros fungos como *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*, e *Blastomyces*
2 *dermatitidis* podem ser encontrados nas culturas, tendo uma positividade de aproximadamente
3 50% (DAVIS, 1999; LAVELLY; LIPSITZ, 2005).

4

5 **2.7 PRESSÃO INTRACRANIANA**

6 A PIC é resultante da pressão exercida pelos componentes tecido nervoso, sangue e
7 LCE dentro de um crânio rígido e considerado inexpandível (KAWOOS et al., 2015). A
8 Doutrina de Monroe-Kellie estabeleceu o conceito de que a PIC é derivada da função entre
9 volume e complacência de cada componente do compartimento intracraniano. Sendo assim, o
10 crânio se apresenta como uma estrutura rígida que não se distende e que comporta em seu
11 interior o parênquima encefálico, o líquido cerebrospinal e o volume sanguíneo cerebral.
12 Tais componentes permanecem em equilíbrio em animais normais. Portanto, em caso de
13 aumento no volume de algum destes componentes, deve ocorrer a redução de outro, de forma
14 compensatória. Caso os mecanismos compensatórios falhem, ocorrerá aumento na pressão
15 intracraniana (ABRAHAM; SINGHAL, 2015; SHARDLOW; JACKSON, 2008). Várias
16 doenças neurológicas em cães podem produzir aumento da PIC, como inflamação, trauma, e
17 hemorragias, que, se não tratadas, causam isquemia cerebral. A monitoração da PIC pode
18 melhorar o prognóstico, visto que os resultados obtidos podem orientar a terapêutica, visando
19 a manter a perfusão cerebral adequada (MARMAROU; BEAUMONT, 2004). Entretanto, esse
20 parâmetro raramente é monitorado em animais de companhia.

21 O aumento da PIC ou hipertensão intracraniana é um problema médico grave que pode
22 causar danos no encéfalo e medula espinhal, como resultado da restrição do fluxo sanguíneo
23 encefálico que por fim leva a isquemia (MADISON; SHARMA; HAIDEKKER, 2015),
24 hipóxia e até morte cerebral (FUKUSHIMA et al., 2000). A hipertensão intracraniana pode
25 ser causada por várias doenças, como por exemplo, trauma, hidrocefalia, meningoencefalites
26 infecciosas/inflamatórias, hemorragia, infarto, isquemia, edema, massas, encefalopatias
27 metabólicas ou *status epilepticus* (MARMAROU; BEAUMONT, 2004), que levam ao
28 aumento de volume cerebral (CARLOTTI JR.; COLLI; DIAS, 1998). Os mecanismos
29 envolvidos são o crescimento anormal de massas, reação inflamatória ou acúmulo de líquido
30 nos espaços intersticial e/ou intracelular (CARLOTTI JR.; COLLI; DIAS, 1998). A presença
31 de edema pode levar a aumento da PIC, com conseqüente redução do fluxo sanguíneo
32 cerebral (FSC), que, por sua vez causa hipóxia e piora do edema, que se não tratado leva à

1 maior redução do FSC, ocorrendo um ciclo vicioso (CARLOTTI JR.; COLLI; DIAS, 1998).

2 Vários sinais clínicos podem sugerir a ocorrência de aumento da PIC, como por
3 exemplo rebaixamento do nível de consciência, ausência de reflexos do tronco encefálico,
4 rigidez de descerebração e presença de reflexo de Cushing (bradicardia com hipertensão
5 sistêmica). Entretanto, essas alterações são inespecíficas ou podem estar ausentes
6 (SASAOKA et al., 2018). Assim, a monitoração da PIC pode auxiliar nas decisões médicas e
7 cirúrgicas, guiando à terapêutica (DEWEY et al., 1997). A monitoração da PIC é considerada
8 atualmente um procedimento mandatário na Medicina Humana, para verificar a resposta ao
9 tratamento de diversas afecções, monitorar a perfusão cerebral e gravidade das lesões
10 (MARMAROU; BEAUMONT, 2004), sendo, provavelmente, o parâmetro mais comumente
11 monitorado nos cuidados do paciente neurológico (CZOSNYKA et al., 2007).

12 A pressão intracraniana em humanos pode ser classificada como normal (5 a 15
13 mmHg), aumentada (20 a 30 mmHg) ou grave (> 40 mmHg). O intervalo de referência para a
14 PIC em cães clinicamente normais varia de 5 a 12 mmHg (MADISON; SHARMA;
15 HAIDEKKER, 2015). Entretanto, a aferição isolada da PIC, na forma de um número, não é
16 adequada pois não reflete a dinâmica intracraniana (CZOSNYKA et al., 2007). O ideal é seu
17 registro contínuo, para que seja observado o aspecto morfológico do traçado, que representa a
18 complacência cerebral. Além disso, se for realizada a aferição da Pressão Arterial
19 concomitantemente, pode ser estimada a Pressão de Perfusão Cerebral ($PPC = PAM - PIC$)
20 (KAWOOS et al., 2015).

21

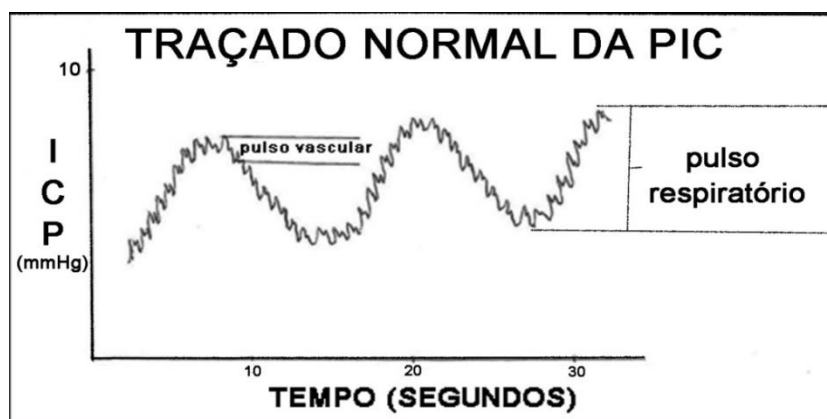
22 **2.7.1 Dinâmica da Pressão Intracraniana**

23 O monitoramento da PIC permite obter informações sobre a dinâmica intracraniana e
24 complacência cerebral. O traçado normal da PIC é pulsátil e reflete os ciclos cardíaco e
25 respiratório (Figura 2). As alterações de pressão da cavidade torácica durante a respiração são
26 responsáveis pela formação da onda respiratória, que possui uma amplitude variando entre 2 e
27 10 mmHg e pode diminuir ou até mesmo desaparecer em casos de elevação da PIC. Já o ciclo
28 cardíaco possui ondas com amplitude variando entre 1 e 4 mmHg, se assemelham às ondas de
29 pressão arterial e são compostas por três picos característicos: onda P1 ou onda de percussão,
30 que reflete o pulso arterial transmitido do plexo coroide para o LCE; onda P2 ou ondatidal,
31 reflete a complacência cerebral; onda P3 ou onda dicrótica, reflete o fechamento da válvula

1 aórtica, conforme exemplificado na Figura 3 (ABRAHAM; SINGHAL, 2015; CZOSNYKA
 2 et al., 2007). Quando a PIC aumenta, o componente cardíaco aumenta com consequente
 3 diminuição do componente respiratório, e observa-se aumento da amplitude de onda, elevação
 4 de P2, arredondamento da forma da onda e formação de platô nas ondas (ABRAHAM;
 5 SINGHAL, 2015).

6

7 **Figura 2** - Traçado das ondas respiratória e cardíaca da dinâmica da pressão intracraniana.

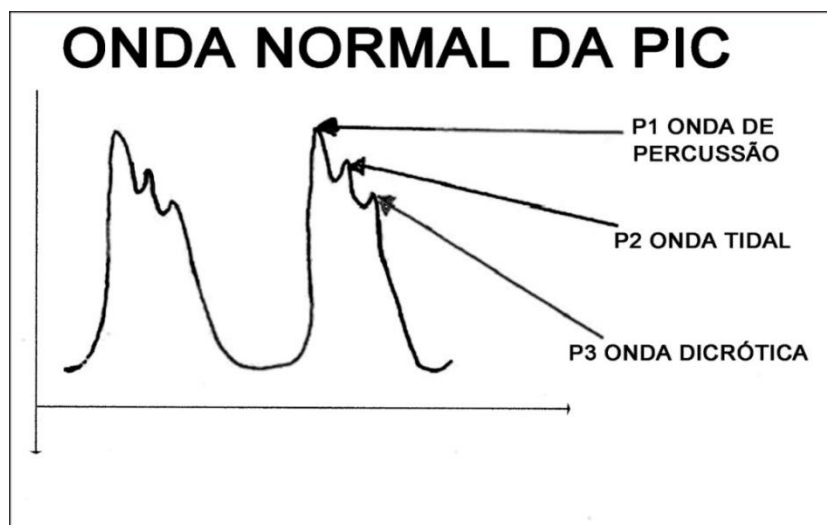


8

9 Fonte: Abraham eSinghal(2015).

10

11 **Figura 3** - Formação dos três picos característicos das ondas cardíacas da PIC.



12

13 Fonte: Abraham eSinghal(2015).

14

2.8 MÉTODOS DE AFERIÇÃO DA PIC

Os métodos de monitoração da PIC podem ser invasivos e não-invasivos. Os métodos invasivos são mais acurados, mas como requerem a inserção cirúrgica de um sensor no parênquima cerebral, no ventrículo ou no espaço subaracnoide, podem ocorrer complicações como infecções, hemorragias e falhas técnicas (MADISON; SHARMA; HAIDEKKER, 2015).

Existem vantagens e desvantagens em cada método (DEWEY et al., 1997; KAWOOS et al., 2015; RABOEL et al., 2012). Algumas das desvantagens dos sistemas invasivos são a necessidade de realização de intervenção cirúrgica por um profissional treinado para inserir o cateter, hemorragia, lesão iatrogênica do tecido nervoso, risco de infecção, deslocamento do sensor ou seu posicionamento impreciso (KAWOOS et al., 2015; MADISON; SHARMA; HAIDEKKER, 2015), além do alto custo, dependendo do sensor e do monitor utilizado (RABOEL et al., 2012). Em coelhos, técnicas alternativas já foram pesquisadas, tal como a substituição desses dispositivos por sondas uretrais, mais baratas (AIELLO et al., 2017). Entretanto, as demais complicações relacionadas ao procedimento invasivo permanecem. Os métodos não invasivos descritos em cães são o uso de Doppler e Ressonância Magnética, que permitem inferir se há alterações do fluxo sanguíneo cerebral e do parênquima cerebral (FUKUSHIMA et al., 2000; SASAOKA et al., 2018), mas apresentam limitações de disponibilidade e interpretação. O método a ser usado depende de vários fatores, como a acurácia desejada, duração da aferição, complicações aceitáveis e benefícios esperados da monitoração (DEWEY et al., 1997).

Em Medicina Veterinária, técnicas invasivas de aferição da PIC são raramente descritas em cães (ILIE et al., 2015; PAULA et al., 2010) e gatos (DEWEY et al., 1997), devido ao custo dos sensores, necessidade de inserção do cateter e complicações diversas (MADISON; SHARMA; HAIDEKKER, 2015), além de necessidade de manutenção dos animais em Unidades de Terapia Intensiva.

2.8.1 Métodos Invasivos de Aferição

2.8.1.1 Punção lombar

Consiste na introdução de uma agulha no espaço subaracnoide que é conectada com um tubo com umacoluna de água para mensurar a pressão intraespinhal em relação à pressão atmosférica. Esse método pode ser utilizado para estimar a PIC, principalmente quando o

1 LCE circula livremente e quando a coluna de água é posicionada de forma correta, na mesma
2 altura em relação ao encéfalo (LANGFITT; WEINSTEIN; KASSELL, 1964). O estudo de
3 LANGFITT et al. (1964) avaliou esse método em macacos *rhesus*, por meio da introdução de
4 um cateter de polietileno no espaço subaracnoide da cisterna cerebelomedular para aferição da
5 pressão e da colocação de agulhas na região lombar para avaliação da pressão e injeção de
6 solução salina e notou que à medida em que a solução salina era injetada na região lombar, a
7 pressão na cisterna magna aumentava. Esse método não é indicado quando há suspeita de
8 aumento da PIC causada por massa ou por obstrução, devido ao risco de herniação cerebelar
9 (KASHIF et al., 2012). Outro fator a ser considerado é que esse método apenas estima o valor
10 da PIC, não representando de forma fidedigna as tendências da dinâmica da PIC, que são
11 indicadores mais precisos de enfermidades ou doenças (ZHANG et al., 2017).

12 A aferição invasiva da pressão no espaço subaracnoide é descrita em cães, ratos,
13 coelhos (ARANY-TÓTH et al., 2012; ARANY-TÓTH et al., 2013) e ovinos
14 experimentalmente, mas raramente é usada na rotina clínica (SOUZA, 2016). Nestes estudos,
15 enquanto uma substância está sendo injetada na região da cisterna magna ou lombar, outra
16 agulha é inserida na cisterna magna ou espaço subaracnoide lombar e conectada a um sensor,
17 que por sua vez é conectado ao monitor de PIC (ARANY-TÓTH et al., 2013).

18

19 **2.8.1.2 Drenagem Ventricular Externa via Catéter (DVE)**

20 Esse método é considerado o padrão ouro para aferição da pressão intracraniana e
21 consiste na colocação de um cateter em um dos ventrículos laterais ligado a um sensor externo
22 de pressão. Possui como vantagens utilizar a drenagem do LCE como forma de tratamento
23 nos casos em que a PIC está elevada e para administração de medicamentos por via intratecal
24 (ABRAHAM; SINGHAL, 2015; ZHANG et al., 2017). Algumas desvantagens que podem ser
25 citadas desse método são: maior risco de infecção por ser invasiva, lesões a estruturas
26 cerebrais importantes por colocação errônea do cateter (RABOEL et al., 2012) e possibilidade
27 de leitura abaixo do real devido a extravazamento de LCE (ZHANG et al., 2017).

28 Em um estudo realizado em coelhos com modelo experimental de TCE por redução da
29 complacência cerebral avaliou-se uma forma alternativa de mensuração da PIC com o uso de
30 uma sonda uretral flexível, comparando com cateter de ventriculostomia, e foi comprovado
31 que a sonda uretral pode ser utilizada com eficácia para aferição da PIC, porém apresenta

1 valores inferiores ao do cateter de ventriculostomia, necessitando de uma fórmula para
2 obtenção do valor exato da pressão intracraniana (AIELLO et al., 2017).

3

4 **2.8.1.3 Microssensores**

5 Os microssensores possuem qualidade para aferição da PIC comparável aos cateteres
6 de drenagem ventricular externa e podem ser colocados de forma minimamente invasiva, se
7 tornando uma ótima opção nos casos em que a drenagem de líquido não seja necessária ou que
8 a mesma não possa ser realizada com segurança para o paciente (ZHANG et al., 2017).
9 Melhorias na facilidade de colocação, segurança e eficácia da aferição da PIC vêm sendo
10 obtidas devido aos avanços tecnológicos e aos novos tipos de microssensores desenvolvidos
11 (WIEGAND; RICHARDS, 2007). Em pequenos animais, o custo do cateter de fibra óptica
12 limita a aferição rotineira da PIC (DEWEY et al., 1997).

13 Os sensores epidurais são pequenos e devem ser colocados entre a dura-máter e o
14 crânio, com o sensor voltado para a dura-máter e o cérebro. A necessidade de realizar ampla
15 abertura do crânio para sua colocação e a baixa acurácia para uso na rotina, fez com que os
16 sensores epidurais deixassem de ser utilizados (ZHANG et al., 2017). Já os sensores
17 subdurais, são colocados abaixo da dura-máter, com o sensor em contato com o encéfalo. Esse
18 tipo de sensor é colocado quase que exclusivamente após craniotomia, pois para colocação do
19 mesmo é necessário realizar a abertura na dura-máter. O sensor subdural além de
20 apresentar baixa confiabilidade para mensurar PIC elevadas (WIEGAND; RICHARDS, 2007;
21 ZHANG et al., 2017), não possibilita a drenagem de LCE para tratamento da PIC elevada,
22 porém há menor risco de infecção, hemorragia e crises epiléticas quando comparado à DVE
23 (ZHANG et al., 2017). Esses dispositivos podem parecer a melhor opção por serem pequenos
24 e de colocação fácil e rápida, porém a baixa confiabilidade torna esses sensores uma opção
25 menos viável quando comparados aos dispositivos intraventriculares ou intraparenquimatosos
26 (ABRAHAM; SINGHAL, 2015).

27 Os dispositivos intraparenquimatosos são os mais confiáveis para a prática diária
28 devido à fácil colocação destes sensores, fácil manuseio e baixa taxa de complicações
29 causadas por infecção. Justamente por esses fatores, estes dispositivos são os mais utilizados
30 para mensuração da PIC em seres humanos. Uma desvantagem desse sistema é a
31 impossibilidade de drenagem de LCE. Esses sensores são colocados, geralmente, na região

1 frontal direita, a uma profundidade de aproximadamente 2 cm, com auxílio de um parafuso de
2 suporte (ABRAHAM; SINGHAL, 2015; ZHANG et al., 2017), porém o local de colocação
3 pode variar caso seja necessário (POPOVIC; KHOO; LEE, 2009). Pode ocorrer do cateter ser
4 inserido em uma área do parênquima com alteração local da pressão, não refletindo a PIC
5 global (MARMAROU; BEAUMONT, 2004).

7 **2.8.2 Métodos Não Invasivos de Aferição**

8 **2.8.2.1 Ultrassonografia *Doppler* Transcraniana (UDT)**

9 Esse método é baseado no cálculo da velocidade de fluxo sanguíneo da artéria média
10 cerebral. Esse cálculo, chamado de índice de pulsatilidade (IP), é feito por meio da subtração
11 entre a velocidade de fluxo sistólico (VFS) e a velocidade de fluxo diastólica (VFD), dividido
12 pela velocidade média de fluxo (VMF):

$$13 \quad IP = \frac{VFS - VFD}{VMF}$$

14 O aumento da PIC leva à redução do fluxo sanguíneo cerebral, diminuindo a
15 velocidade de fluxo, fazendo com que esse método seja capaz de estimar a alteração da PIC
16 (ABRAHAM; SINGHAL, 2015; RABOEL et al., 2012). O método apresentou forte
17 correlação com a mensuração invasiva da PIC em alguns estudos, obtendo coeficientes de
18 correlação entre 0,439 e 0,938 (BELLNER et al., 2004; MORENO et al., 2000; VOULGARIS
19 et al., 2005), mas nos casos com PIC superiores a 30 mmHg não houve forte correlação,
20 tornando a mensuração impossível (BELLNER et al., 2004).

21 Em cães o *Doppler* transcraniano foi utilizado em um modelo experimental de
22 hipertensão intracraniana, para estimar a circulação intracraniana, sendo sugerido que o
23 método poderia auxiliar em casos em que não seja possível monitorar a PIC de forma invasiva
24 (FUKUSHIMA et al., 2000). Posteriormente, o mesmo método foi usado em cães com
25 afecções intracranianas, com bons resultados (SASAOKA et al., 2018).

26 **2.8.2.2 Diâmetro da Bainha do Nervo Óptico (DBNO)**

27 Nessa modalidade realiza-se ultrassonografia ocular para avaliar o diâmetro da
28 bainha do nervo óptico. Como o nervo óptico é uma continuação do sistema nervoso central, o
29 espaço entre ele e sua bainha está preenchido por LCE. Assim, se não houver impedimento
30 para sua circulação, o aumento da PIC é transmitido pelo espaçosubaracnoideo,

1 principalmente no segmento retrobulbar, e quando a pressão intracraniana está elevada, o
2 diâmetro do nervo óptico aumenta (ABRAHAM; SINGHAL, 2015; RABOEL et al., 2012). O
3 coeficiente de correlação entre o aumento do diâmetro da bainha e a aferição invasiva da PIC
4 situou-se entre 0,59 e 0,73 (GEERAERTS et al., 2007; KIMBERLY et al., 2008; RAJAJEE et
5 al., 2011; SOLDATOS et al., 2008). Essa forma de mensuração da pressão intracraniana
6 possui baixo custo e boa eficiência, podendo ser realizada à beira do leito, levando
7 aproximadamente cinco minutos (KIMBERLY et al., 2008).

8

9 **2.8.2.3 Imagem de Ressonância Magnética**

10 Os avanços do exame de ressonância magnética permitem que a dinâmica de fluxo do
11 LCE seja visualizada e quantificada, criando-se um novo método de mensuração da
12 complacência cerebral e da pressão intracraniana. Essa forma de avaliação da ocorrência de
13 aumento da PIC utiliza as pequenas flutuações no volume e pressão intracraniana que ocorrem
14 juntamente com o batimento cardíaco. A elastância intracraniana corresponde a mudanças na
15 pressão decorrentes de uma pequena variação de volume, sendo que um valor médio de PIC é
16 derivado da relação linear entre a PIC e a elastância que apresentou variabilidade entre
17 medidas nos mesmos pacientes (ABRAHAM; SINGHAL, 2015). Podem ser visualizadas
18 ainda alterações como presença de massas, hemorragia e hidrocefalia. Comparando-se o
19 *Doppler* com a ressonância magnética (RM), houve associação da presença de compressão do
20 recesso suprapineal, do terceiro e quarto ventrículo e adelgaçamento dos sulcos cerebrais em
21 cães com suspeita de elevação da PIC (BITTERMANN et al., 2014). Entretanto, não foi
22 realizada a mensuração invasiva da PIC, para ter certeza de que nos exames de imagem com
23 alterações sugestivas de aumento da PIC, havia mesmo hipertensão intracraniana. Esse estudo
24 também apontou sensibilidade de 72% e especificidade de 96% para prever aumento da
25 pressão intracraniana caso haja a presença de dois ou mais dos sinais anteriormente citados.

26 A deformação da aderência intertalâmica foi o fator com maior significância quando
27 associou-se as imagens de ressonância magnética com o aumento da PIC (BITTERMANN et
28 al., 2014). Outro fato observado foi que, apesar da herniação pelo forâmen magno ser
29 considerado um fator altamente ligado ao aumento da pressão intracraniana, a mesma não
30 estava consistentemente associada ao aumento da pressão intracraniana no estudo realizado
31 por Bittermann et al. (2014). Deve-se considerar ainda o alto custo da RM e a logística para
32 transportar animais de companhia com alterações clínicas graves para as clínicas de imagem.

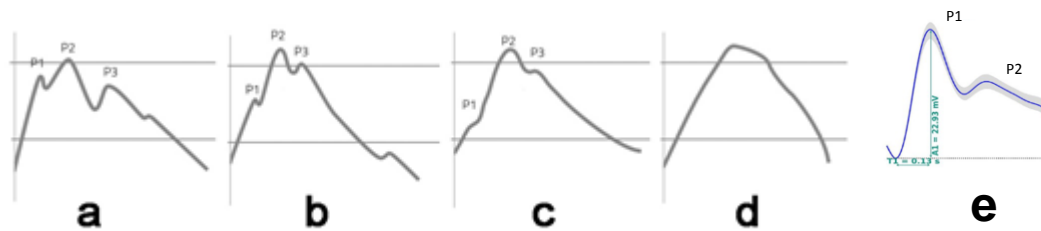
2.8.2.4. Monitor não invasivo-Braincare®

Considerando-se as desvantagens mencionadas em relação à metodologia da monitoração da PIC, a possibilidade de monitorá-la por meio de um método não invasivo é cativante, visto que as principais complicações como infecção e hemorragia são evitadas (RABOEL et al., 2012). Na medicina humana, recentemente foi desenvolvido pela empresa Braincare um equipamento para monitoração da PIC, que inicialmente era minimamente invasivo (BALLESTERO et al., 2017; VILELA, 2010) e depois de aperfeiçoado, passou a ser não invasivo (BALLESTERO, 2016). Nos estudos iniciais foi comprovado que o osso do crânio é capaz de se expandir quando há aumento da pressão interna, devido à pequena elasticidade da estrutura óssea, da mesma forma que observado na mecânica de materiais (ANDRADE, 2013), ao contrário do que é proposto pela doutrina de Monroe-Kellie, de que o crânio não é expansível (VILELA, 2010).

O sistema é composto por um extensômetro de resistência elétrica, capaz de captar as deformações ósseas decorrentes da variação da pressão intracraniana; um sistema eletrônico de aquisição de dados com módulo analógico digital, para transferir os dados para um monitor de parâmetros clínicos e um software (LabView), para interpretar os resultados (BALLESTERO et al., 2017). Este sistema não invasivo deve ser mantido em contato com a pele do crânio do paciente sem necessidade de tricotomia. Um pino que se apoia sobre a pele oscila com os movimentos microscópicos dos ossos do crânio, resultado de variações na pressão intracraniana. O deslocamento do pino move uma alavanca à qual estão presos os sensores de deformação, que transformam a movimentação sutil em sinais elétricos, transmitidos para um equipamento que os amplifica e exibe na forma de um gráfico em um monitor. Este equipamento foi testado em animais de laboratório, suínos e ovelhas, nos quais a hipertensão craniana foi induzida. Posteriormente, foi realizada comparação entre o método invasivo e não invasivo em humanos e ratos, com resultados que validaram o uso do método não invasivo nessas espécies (VILELA et al., 2016).

O equipamento permite que, além da morfologia normal da onda, possam ser observadas as ondas anormais, que ainda podem ser analisadas matematicamente em relação à amplitude e curvatura (BRAIN CARE, [s.d.]). As ondas anormais estão representadas na Figura 4.

1 **Figura 4 - Morfologia anormal das ondas de PIC.**



2

3

a – potencialmente alterado; b – provavelmente alterado; c e d; e - normal – alterado. Fonte:

4

Manual Braincare (adaptado).

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

21

22

23

24

25

26

1 **REFERÊNCIAS**

2

3 ABRAHAM, M.; SINGHAL, V. Intracranial pressure monitoring. **Journal of**
4 **Neuroanaesthesiology and Critical Care**, v. 02, n. 03, p. 193–203, dez. 2015.

5 AIELLO, G. et al. Sonda uretral flexível como método alternativo para aferição invasiva da
6 pressão intracraniana em trauma cranioencefálico induzido em coelhos. **Arquivo Brasileiro**
7 **de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 69, n. 6, p. 1551–1559, nov. 2017.

8 ANDRADE, R. DE A. P. **Análise e melhoria de um sistema não invasivo de**
9 **monitoramento da pressão intracraniana**. text—[s.l.] Universidade de São Paulo, 3 out.
10 2013.

11 ARANY-TÓTH, A. et al. Pressure-volume index-based volume calculation of contrast
12 medium for atlanto-occipital myelography in dogs. **Veterinary Radiology & Ultrasound**, v.
13 53, n. 4, p. 430–436, jul. 2012.

14 ARANY-TÓTH, A. et al. Subarachnoid pressures and cardiorespiratory parameters during
15 cisternal myelography in isoflurane anaesthetized dogs. **Veterinary Anaesthesia and**
16 **Analgesia**, v. 40, n. 4, p. 390–398, jul. 2013.

17 BAILEY, C. S.; HIGGINS, R. J. Comparison of total white blood cell count and total protein
18 content of lumbar and cisternal cerebrospinal fluid of healthy dogs. **American Journal of**
19 **Veterinary Research**, v. 46, n. 5, p. 1162–1165, maio 1985.

20 BAILEY, C. S.; VERNAU, W. Cerebrospinal fluid. In: **Clinical Biochemistry of Domestic**
21 **Animals**. 5. ed. New York: Academic Press, 1997. p. 785–827.

22 BALLESTERO, M. F. M. **Avaliação de método não invasivo para monitorização da**
23 **pressão intracraniana em crianças e adolescentes portadores de hidrocefalia**. text—[s.l.]
24 Universidade de São Paulo, 7 out. 2016.

25 BALLESTERO, M. F. M. et al. Prediction of intracranial hypertension through noninvasive
26 intracranial pressure waveform analysis in pediatric hydrocephalus. **Child's Nervous System**,
27 v. 33, n. 9, p. 1517–1524, set. 2017.

28 BARONE, R.; BORTOLAMI, R. **Anatomie Comparée des mammifères domestiques**.
29 Paris: Vigot Frères Editeurs, 2004.

30 BELLNER, J. et al. Transcranial Doppler sonography pulsatility index (PI) reflects
31 intracranial pressure (ICP). **Surgical Neurology**, v. 62, n. 1, p. 45–51, jul. 2004.

32 BERING, E. A.; SATO, O. Hydrocephalus: Changes in Formation and Absorption of
33 Cerebrospinal Fluid Within the Cerebral Ventricles. **Journal of Neurosurgery**, v. 20, n. 12,
34 p. 1050–1063, dez. 1963.

35 BIENZLE, D.; MCDONNELL, J. J.; STANTON, J. B. Analysis of cerebrospinal fluid from
36 dogs and cats after 24 and 48 hours of storage. **Journal of the American Veterinary**
37 **Medical Association**, v. 216, n. 11, p. 1761–1764, jun. 2000.

38 BITTERMANN, S. et al. Magnetic resonance imaging signs of presumed elevated intracranial

- 1 pressure in dogs. **The Veterinary Journal**, v. 201, n. 1, p. 101–108, jul. 2014.
- 2 BRAUND, K. G. Diagnostic Techniques. In: **Clinical syndromes in veterinary neurology**.
3 2nd ed ed. St. Louis: Mosby, 1994. p. 371–376.
- 4 BROCAL, J. et al. Intra-parenchymal brainstem haemorrhage secondary to iatrogenic needle
5 injury after a parenteral injection in a cat. **JFMS open reports**, v. 2, n. 1, 8 fev. 2016.
- 6 BROWN, P. D. et al. Molecular mechanisms of cerebrospinal fluid production.
7 **Neuroscience**, v. 129, n. 4, p. 955–968, jan. 2004.
- 8 CARLOTTI JR., C. G.; COLLI, B. O.; DIAS, L. A. A. Hipertensão intracraniana. **Medicina**
9 **(Ribeirao Preto. Online)**, v. 31, n. 4, p. 552, 30 dez. 1998.
- 10 CHRISMAN, C. L. **Problems in small animal neurology**. Philadelphia: Lea & Febiger,
11 1982.
- 12 CHRISMAN, C. L. Cerebrospinal fluid analysis. **The Veterinary Clinics of North America.**
13 **Small Animal Practice**, v. 22, n. 4, p. 781–810, jul. 1992.
- 14 CLUZEL, C. et al. Diffuse leptomenigeal histiocytic sarcoma in the cerebrospinal fluid of 2
15 dogs. **Veterinary Clinical Pathology**, v. 45, n. 1, p. 184–190, mar. 2016.
- 16 COOK, J. R.; DENICOLA, D. B. Cerebrospinal Fluid. **Veterinary Clinics of North**
17 **America: Small Animal Practice**, v. 18, n. 3, p. 475–499, maio 1988.
- 18 CUNNINGHAM, J. G.; KLEIN, B. G. Neurofisiologia. In: **Fisiologia Veterinária**. [s.l: s.n.].
- 19 CZOSNYKA, M. et al. Intracranial pressure: more than a number. **Neurosurgical Focus**, v.
20 22, n. 5, p. E10, 15 maio 2007.
- 21 DAMKIER, H. H.; BROWN, P. D.; PRAETORIUS, J. Cerebrospinal fluid secretion by the
22 choroid plexus. **Physiological Reviews**, v. 93, n. 4, p. 1847–1892, out. 2013.
- 23 DAVIS, L. E. FUNGAL INFECTIONS OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM.
24 **Neurologic Clinics**, v. 17, n. 4, p. 761–781, nov. 1999.
- 25 DAVSON, H.; POLLAY, M. Influence of various drugs on the transport of ¹³¹I and PAH
26 across the cerebrospinal-fluid—blood barrier. **The Journal of Physiology**, v. 167, n. 2, p.
27 239–246, jul. 1963.
- 28 DAVSON, H.; SEGAL, M. B. **Physiology of the CSF and blood-brain barriers**. Boca
29 Raton: CRC Press, 1996.
- 30 DE LAHUNTA, A. Cerebrospinal fluid and hydrocephalus. In: **DeLahunta, A. (Ed.),**
31 **Veterinary Neuroanatomy and Clinical Neurology**. Philadelphia, PA: Saunders, 1983.
- 32 DELAHUNTA, A.; GLASS, E.; KENT, M. **Veterinary neuroanatomy and clinical**
33 **neurology**. Fourth edition ed. St. Louis, MO: Elsevier, 2015.
- 34 DEWEY, C. W. et al. Evaluation of an Epidural Intracranial Pressure Monitoring System in
35 Cats. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 7, n. 1, p. 20–33, jan. 1997.

- 1 DEWEY, C. W.; DA COSTA, R. C. (EDS.). **Practical guide to canine and feline**
2 **neurology**. Third edition ed. Chichester, West Sussex ; Hoboken: Wiley-Blackwell, 2016.
- 3 DI TERLIZZI, R.; PLATT, S. The function, composition and analysis of cerebrospinal fluid
4 in companion animals: part I - function and composition. **Veterinary Journal (London,**
5 **England: 1997)**, v. 172, n. 3, p. 422–431, nov. 2006.
- 6 DI TERLIZZI, R.; PLATT, S. R. The function, composition and analysis of cerebrospinal
7 fluid in companion animals: part II - analysis. **Veterinary Journal (London, England:**
8 **1997)**, v. 180, n. 1, p. 15–32, abr. 2009.
- 9 DOYLE, C.; SOLANO-GALLEGO, L. Cytologic interpretation of canine cerebrospinal fluid
10 samples with low total nucleated cell concentration, with and without blood contamination.
11 **Veterinary Clinical Pathology**, v. 38, n. 3, p. 392–396, set. 2009.
- 12 ELLENBERGER, C. et al. Inhibitory and excitatory neurotransmitters in the cerebrospinal
13 fluid of epileptic dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 65, n. 8, p. 1108–
14 1113, ago. 2004.
- 15 EVANS, H. E.; MILLER, M. E. **Miller's anatomy of the dog**. Fourth edition ed. St. Louis,
16 Missouri: Elsevier, 2013.
- 17 FISHER, M. Disseminated granulomatous meningoencephalomyelitis in a dog. **The**
18 **Canadian Veterinary Journal = La Revue Veterinaire Canadienne**, v. 43, n. 1, p. 49–51,
19 jan. 2002.
- 20 FISHMAN, R. A. **Cerebrospinal Fluid in Diseases of the Nervous System, 2e**. 2 edition ed.
21 Philadelphia: Saunders, 1992.
- 22 FRY, M. M. et al. Effects of time, initial composition, and stabilizing agents on the results of
23 canine cerebrospinal fluid analysis. **Veterinary Clinical Pathology**, v. 35, n. 1, p. 72–77, 1
24 mar. 2006.
- 25 FUKUSHIMA, U. et al. Evaluation of intracranial pressure by transcranial Doppler
26 ultrasonography in dogs with intracranial hypertension. **The Journal of Veterinary Medical**
27 **Science**, v. 62, n. 3, p. 353–355, mar. 2000.
- 28 GAMA, F. G. V. et al. Caracteres físico-químicos e citológicos do liquor de cães em
29 diferentes fases da cinomose. **Ciência Rural**, v. 35, n. 3, p. 596–601, jun. 2005.
- 30 GARGES, H. P. Neonatal Meningitis: What Is the Correlation Among Cerebrospinal Fluid
31 Cultures, Blood Cultures, and Cerebrospinal Fluid Parameters? **PEDIATRICS**, v. 117, n. 4,
32 p. 1094–1100, 1 abr. 2006.
- 33 GEERAERTS, T. et al. Ultrasonography of the optic nerve sheath may be useful for detecting
34 raised intracranial pressure after severe brain injury. **Intensive Care Medicine**, v. 33, n. 10, p.
35 1704–1711, 20 set. 2007.
- 36 GETTY, R. **Anatomia dos Animais Domésticos**. [s.l.: s.n.].
- 37 GUYTON, A. C.; HALL, J. E. Cerebral blood flow, the cerebrospinal fluid, and brain
38 metabolism. In: **Textbook of medical physiology**. 11th ed ed. Philadelphia: Elsevier

- 1 Saunders, 2006. p. 679–685.
- 2 HERNDON, R. M.; BRUMBACK, R. A. (EDS.). Anatomic and physiological aspects of the
3 cerebrospinal fluid space. In: **The Cerebrospinal Fluid**. Boston, MA: Springer US, 1989.
- 4 HURTT, A. E.; SMITH, M. O. Effects of iatrogenic blood contamination on results of
5 cerebrospinal fluid analysis in clinically normal dogs and dogs with neurologic disease.
6 **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 211, n. 7, p. 866–867, 1 out.
7 1997.
- 8 ILIE, L. A. et al. Relationship between intracranial pressure as measured by an epidural
9 intracranial pressure monitoring system and optic nerve sheath diameter in healthy dogs.
10 **American Journal of Veterinary Research**, v. 76, n. 8, p. 724–731, ago. 2015.
- 11 ILIFF, J. J. et al. A Paravascular Pathway Facilitates CSF Flow Through the Brain
12 Parenchyma and the Clearance of Interstitial Solutes, Including Amyloid. **Science**
13 **Translational Medicine**, v. 4, n. 147, p. 147ra111-147ra111, 15 ago. 2012.
- 14 ILIFF, J. J. et al. Brain-wide pathway for waste clearance captured by contrast-enhanced
15 MRI. **Journal of Clinical Investigation**, v. 123, n. 3, p. 1299–1309, 1 mar. 2013.
- 16 JEFFERY, N. D. Corticosteroid Use in Small Animal Neurology. **Veterinary Clinics of**
17 **North America: Small Animal Practice**, v. 44, n. 6, p. 1059–1074, nov. 2014.
- 18 JOHANSON, C. E. et al. Multiplicity of cerebrospinal fluid functions: New challenges in
19 health and disease. **Cerebrospinal Fluid Research**, v. 5, n. 1, dez. 2008.
- 20 KASHIF, F. M. et al. Model-Based Noninvasive Estimation of Intracranial Pressure from
21 Cerebral Blood Flow Velocity and Arterial Pressure. **Science Translational Medicine**, v. 4,
22 n. 129, p. 129ra44-129ra44, 11 abr. 2012.
- 23 KAWOOS, U. et al. Advances in intracranial pressure monitoring and its significance in
24 managing traumatic brain injury. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 16, n. 12,
25 p. 28979–28997, 4 dez. 2015.
- 26 KIMBERLY, H. H. et al. Correlation of Optic Nerve Sheath Diameter with Direct
27 Measurement of Intracranial Pressure. **Academic Emergency Medicine**, v. 15, n. 2, p. 201–
28 204, fev. 2008.
- 29 KJELDSBERG, C. R.; KNIGHT, J. A. Body Fluids: Laboratory Examination of Amniotic,
30 Cerebrospinal, Seminal, Serous and Synovial Fluids. In: **a Textbook Atlas (American**
31 **Society of Clinical Pathology Press)**. Chicago: [s.n.]1986.
- 32 LANGFITT, T. W.; WEINSTEIN, J. D.; KASSELL, N. F. Transmission of Increased
33 Intracranial Pressure. **Journal of Neurosurgery**, p. 989–997, nov. 1964.
- 34 LAVELY, J.; LIPSITZ, D. Fungal Infections of the Central Nervous System in the Dog and
35 Cat. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, v. 20, n. 4, p. 212–219, nov. 2005.
- 36 LINDVALL-AXELSSON, M.; OWMAN, C. Changes in transport functions of isolated rabbit
37 choroid plexus under the influence of oestrogen and progesterone. **Acta Physiologica**
38 **Scandinavica**, v. 136, n. 1, p. 107–111, maio 1989.

- 1 LORENZ, M. D.; COATES, J. R.; KENT, M. **Handbook of veterinary neurology**. 5th ed
2 ed. St. Louis, Mo: Elsevier/Saunders, 2011.
- 3 LUJÁN FELIU-PASCUAL, A. et al. Iatrogenic brainstem injury during cerebellomedullary
4 cistern puncture. **Veterinary Radiology & Ultrasound: The Official Journal of the**
5 **American College of Veterinary Radiology and the International Veterinary Radiology**
6 **Association**, v. 49, n. 5, p. 467–471, out. 2008.
- 7 MADISON, A. M.; SHARMA, A.; HAIDEKKER, M. A. Noninvasive assessment of
8 intracranial pressure in dogs by use of biomechanical response behavior, diagnostic imaging,
9 and finite element analysis. **American Journal of Veterinary Research**, v. 76, n. 8, p. 667–
10 678, ago. 2015.
- 11 MARMAROU, A.; BEAUMONT, A. Physiology of the cerebrospinal fluid and intracranial
12 pressure. In: WINN, H. R.; YOUMANS, J. R. (Eds.). . **Youmans neurological surgery**. 5.
13 ed. ff ed. Philadelphia: Saunders, 2004.
- 14 MEINKOTH, J. H.; CRYSTAL, M. A. Cerebrospinal fluid analysis. In: COWELL, R. L.;
15 VALENCIANO, A. C. (Eds.). . **Cowell and Tyler’s diagnostic cytology and hematology of**
16 **the dog and cat**. Fourth edition ed. St. Louis, MO: Elsevier, 2014.
- 17 MILLER, A. D.; LESLIE, R. A. The area postrema and vomiting. **Frontiers in**
18 **Neuroendocrinology**, v. 15, n. 4, p. 301–320, dez. 1994.
- 19 MORENO, J. A. et al. Evaluating the outcome of severe head injury with transcranial Doppler
20 ultrasonography. **Neurosurgical Focus**, v. 8, n. 1, p. e8, 15 jan. 2000.
- 21 PAULA, D. P. et al. Efeitos da infusão contínua de propofol ou etomidato sobre variáveis
22 intracranianas em cães. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 62, n.
23 2, p. 302–308, abr. 2010.
- 24 PODELL, M.; HADJICONSTANTINO, M. Cerebrospinal fluid gamma-aminobutyric acid
25 and glutamate values in dogs with epilepsy. **American journal of veterinary research**, v. 58,
26 n. 5, p. 451–456, maio 1997.
- 27 POLIDORO, D. N. et al. Análise do líquido cérebro-espinhal de três doenças do sistema
28 nervoso central de cães. p. 7, 2018.
- 29 POLIZOPOULOU, Z. S. **Cerebrospinal fluid analysis**. [s.l: s.n.]. v. 65
- 30 POPOVIC, D.; KHOO, M.; LEE, S. Noninvasive Monitoring of Intracranial Pressure. **Recent**
31 **Patents on Biomedical Engineering**, v. 2, n. 3, p. 165–179, 1 nov. 2009.
- 32 PRADA, I. L. DE S. **Neuroanatomia Funcional em Medicina Veterinária com**
33 **Correlações Clínicas**. [s.l.] Terra Molhada: Jaboticabal, 2014.
- 34 RABOEL, P. H. et al. Intracranial Pressure Monitoring: Invasive versus Non-Invasive
35 Methods—A Review. **Critical Care Research and Practice**, v. 2012, p. 1–14, 2012.
- 36 RAJAJEE, V. et al. Optic Nerve Ultrasound for the Detection of Raised Intracranial Pressure.
37 **Neurocritical Care**, v. 15, n. 3, p. 506–515, dez. 2011.

- 1 RAND, J. S. et al. Clinical, cerebrospinal fluid, and histological data from twenty-seven cats
2 with primary inflammatory disease of the central nervous system. **The Canadian Veterinary**
3 **Journal = La Revue Veterinaire Canadienne**, v. 35, n. 2, p. 103–110, fev. 1994.
- 4 ROWLAND, L. P.; FINK, M. E.; RUBIN, L. Cerebrospinal Fluid: Blood–Brain Barrier,
5 Brain Edema, and Hydrocephalus. In: KANDEL, E. R.; SCHWARTZ, J. H.; JESSELL, T. M.
6 (Eds.). . **Principles of neural science**. 3rd ed ed. Norwalk, Conn: Appleton & Lange, 1991.
- 7 SASAOKA, K. et al. Transcranial Doppler Ultrasound Examination in Dogs with Suspected
8 Intracranial Hypertension Caused by Neurologic Diseases. **Journal of Veterinary Internal**
9 **Medicine**, v. 32, n. 1, p. 314–323, jan. 2018.
- 10 SHARDLOW, E.; JACKSON, A. Cerebral blood flow and intracranial pressure. **Anaesthesia**
11 **& Intensive Care Medicine**, v. 9, n. 5, p. 222–225, maio 2008.
- 12 SINGH, M. et al. Inflammatory cerebrospinal fluid analysis in cats: Clinical diagnosis and
13 outcome. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 7, n. 2, p. 77–93, abr. 2005.
- 14 SOLDATOS, T. et al. Optic nerve sonography in the diagnostic evaluation of adult brain
15 injury. **Critical Care**, v. 12, n. 3, p. R67, 2008.
- 16 SOUZA, J. A. . **Pressão subaracnóide, índice pressão volume e parâmetros**
17 **cardiorrespiratórios em ovinos submetidos a mielografia lombar**. [s.l.] Universidade
18 Estadual Paulista “Júlio De Mesquita Filho” UNESP - Campus Jaboticabal, 2016.
- 19 SPEAKE, T. et al. Mechanisms of CSF secretion by the choroid plexus. **Microscopy**
20 **Research and Technique**, v. 52, n. 1, p. 49–59, 1 jan. 2001.
- 21 SRUGO, I. et al. Association of Cerebrospinal Fluid Analysis Findings with Clinical Signs
22 and Outcome in Acute Nonambulatory Thoracolumbar Disc Disease in Dogs. **Journal of**
23 **Veterinary Internal Medicine**, v. 25, n. 4, p. 846–855, 1 jul. 2011.
- 24 THOMSON, C. E. (UNIVERSITY OF G.; KORNEGAY, J. N.; STEVENS, J. B. Analysis of
25 cerebrospinal fluid from the cerebellomedullary and lumbar cisterns of dogs with focal
26 neurologic disease: 145 cases (1985-1987). **Journal of the American Veterinary Medical**
27 **Association (USA)**, 1990.
- 28 THOMSON, C.; HAHN, C.; JOHNSON, C. **Veterinary neuroanatomy: a clinical**
29 **approach**. Edinburgh ; Philadelphia: Saunders Elsevier, 2012.
- 30 TIPOLD, A. Diagnosis of Inflammatory and Infectious Diseases of the Central Nervous
31 System in Dogs: A Retrospective Study. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 9, n.
32 5, p. 304–314, 1 set. 1995.
- 33 VERNAU, W. **Cerebrospinal Fluid Assessment in Dogs and Cats**. . In: 50° CONGRESSO
34 NAZIONALE MULTISALA SCIVAC. Rimini, Italy: 2005
- 35 VILELA, G. H. F. **Desenvolvimento de um sistema minimamente invasivo para**
36 **monitorar a pressão intracraniana**. text—[s.l.] Universidade de São Paulo, 2 dez. 2010.
- 37 VILELA, G. H. F. et al. Validation of a New Minimally Invasive Intracranial Pressure
38 Monitoring Method by Direct Comparison with an Invasive Technique. In: ANG, B.-T. (Ed.).

- 1 . **Intracranial Pressure and Brain Monitoring XV**. Cham: Springer International
2 Publishing, 2016. v. 122p. 97–100.
- 3 VITE, C. H.; BRAUND, K. G. Clinical neurology in small animals : localization, diagnosis
4 and treatment. **Journal of the South African Veterinary Association**, v. 74, n. 1, 25 jun.
5 2003.
- 6 VOULGARIS, S. G. et al. Early cerebral monitoring using the transcranial Doppler pulsatility
7 index in patients with severe brain trauma. **Medical Science Monitor: International**
8 **Medical Journal of Experimental and Clinical Research**, v. 11, n. 2, p. CR49-52, fev.
9 2005.
- 10 WIEGAND, C.; RICHARDS, P. Measurement of intracranial pressure in children: a critical
11 review of current methods. **Developmental Medicine & Child Neurology**, v. 49, n. 12, p.
12 935–941, dez. 2007.
- 13 WILLARD, M. D.; TVEDTEN, H. (EDS.). **Small animal clinical diagnosis by laboratory**
14 **methods**. 5th ed ed. St. Louis, Mo: Elsevier, 2012.
- 15 WINDSOR, R. C. et al. Lumbar Cerebrospinal Fluid in Dogs with Type I Intervertebral Disc
16 Herniation. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 22, n. 4, p. 954–960, jul. 2008.
- 17 ZHANG, X. et al. Invasive and noninvasive means of measuring intracranial pressure: a
18 review. **Physiological Measurement**, v. 38, n. 8, p. R143–R182, 24 jul. 2017.
- 19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36

1 **3 OBJETIVOS**

2 3.1 ARTIGO 1 – AVALIAÇÃO DO LÍQUIDO CEREBROESPINHAL EM CÃES E 3 GATOS: ESTUDO RETROSPECTIVO

4 3.1.1 Objetivo Geral

5 - Verificar a frequência de alterações no exame do LCE em cães e gatos com
6 afecções neurológicas, atendidos em um Hospital Veterinário escola entre os anos de
7 2008 e 2017.

8

9 3.1.2 Objetivos Específicos

10 - Avaliar a concentração de proteína e leucócitos, bem como a porcentagem de
11 cada célula branca no LCE de cães e gatos com afecções neurológicas.

12

13

14 3.2 ARTIGO 2 - MONITOR NÃO INVASIVO PARA AFERIÇÃO DA PRESSÃO 15 INTRACRANIANA EM CÃES E GATOS

16 3.2.1 Objetivo Geral

17 - Avaliar a dinâmica da pressão intracraniana de forma não invasiva com
18 auxílio de um monitor comercial da marca Braincare® em pacientes com
19 diferentes tipos de alterações neurológicas.

20

21 3.2.2 Objetivos Específicos

22 - Avaliar os picos característicos da pressão intracraniana em pacientes sem
23 disfunção neurológica.

24 - Avaliar a aplicabilidade do método de aferição da pressão intracraniana de forma
25 não invasiva em cães e gatos.

26

27

28

29

30

4 ARTIGOS PARA PUBLICAÇÃO

4.1 ARTIGO 1:ANÁLISE DO LÍQUIDO CEREBROESPINHAL EM CÃES E GATOS: ESTUDO RETROSPECTIVO

*Artigo editado de acordo com as normas para publicação no periódico *Acta Scientiae Veterinariae* (ANEXO A), exceto idioma do texto, espaçamento entre linhas, posicionamento das tabelas e gráficos, alinhamento do texto para melhor correção do trabalho, número de caracteres da introdução e referências bibliográficas no texto.

Renato Tavares Conceição¹, Mônica Vicky Bahr Arias², Karina Keller Marques da Costa Flaiban³, Fernanda Catacci Guimarães⁴

¹ Mestrando em Ciência Animal pela Universidade Estadual de Londrina – UEL, Londrina-PR

² Docente do Departamento de Clínicas Veterinárias da Universidade Estadual de Londrina – UEL, Londrina-PR

³ Docente do Departamento de Medicina Preventiva da Universidade Estadual de Londrina – UEL, Londrina-PR

⁴ Graduanda em medicina veterinária pela Universidade Estadual de Londrina – UEL, Londrina-PR

CORRESPONDENCE: R. T. Conceição [renatotcvet@gmail.com – Tel.: +55 (14) 98118-5320]. Departamento de Cirurgia Veterinária, Centro Universitário de Rio Preto (UNIRP). Rodovia BR 153 - s/n Km 69 - Hospital Veterinário "Dr. Halim Atique", CEP 15093-450, São José do Rio Preto – SP, Brasil

RESUMO

A análise do líquido cerebrospinal (LCE) em cães e gatos com afecções do sistema nervoso é de grande importância, podendo auxiliar na confirmação ou exclusão de doenças do sistema nervoso central, quando avaliado em conjuntos com outras informações e exames de relevância. Portanto, o objetivo do presente estudo foi avaliar o tipo e o grau de alteração do LCE de cães e gatos atendidos com doenças neurológicas em um período de 10 anos. Foram analisados 245 prontuários de pacientes com doenças neurológicas atendidos em um hospital veterinário escola entre os anos de 2008 e 2017 nos quais foi realizada a coleta e análise do LCE. Foram avaliadas as informações da resenha, anamnese, exame neurológico, alterações do LCE, exames complementares de relevância, diagnóstico, tratamento instituído e evolução do quadro clínico. Os prontuários foram distribuídos de acordo com a classe de afecção

1 neurológica definida pelo diagnóstico dos pacientes. As alterações do exame do LCE foram
2 avaliadas em relação à contagem de células nucleadas e concentração de proteínas. As
3 informações obtidas foram analisadas por estatística descritiva em relação à classe de afecção
4 neurológica, alterações presentes no LCE e a gravidade dessas alterações. A coleta e análise
5 de LCE foi realizada em 240 cães e cinco gatos. As principais classes de afecção do SNC
6 encontradas foram as inflamatórias/infecciosas, seguidas pelas degenerativas e a menos
7 observada foi a episódica. Nos quadros inflamatórios/infecciosos a pleocitose discreta à
8 moderada com predomínio mononuclear foi mais frequente, enquanto que nos quadros
9 degenerativos a presença de pleocitose discreta à moderada mononuclear
10 ou neutrofílica foi mais comum. Nos casos sem diagnóstico conclusivo, nas neoplasias e nos
11 traumas a pleocitose com predomínio mononuclear foi mais frequente. Com relação ao
12 aumento da concentração de proteínas, na maioria das afecções o mais comum foi o aumento
13 discreto. Dentre os pacientes com doenças inflamatórias/infecciosas, a alteração líquórica foi
14 semelhante à descrita na literatura, sendo a pleocitose mononuclear com hiperproteinorraquia
15 o mais comum. Para os casos de doença do disco intervertebral, ao contrário da literatura
16 consultada, a ausência de pleocitose foi o mais comum, o que pode estar relacionado ao grau
17 de lesão medular e ao tempo entre início dos sinais clínicos e a coleta. Nos quadros
18 neoplásicos, embora seja descrita pleocitose com predomínio celular variando entre
19 mononuclear à neutrofílica e dissociação albumino citológica (DAC) como alterações
20 frequentes, no presente estudo não foram observados muitos casos de DAC. Já no trauma
21 vertebro-medular pode ocorrer pleocitose mononuclear. O exame do LCE, embora inespecífico,
22 forneceu dados importantes para o auxílio diagnóstico das afecções do sistema nervoso
23 central em cães e gatos.

24

25 *Keywords:* sistema nervoso, líquidos corporais, líquido cefalorraquidiano, pleocitose

INTRODUÇÃO

1
2 A análise do líquido cerebrospinal (LCE) é de grande importância para o auxílio
3 diagnóstico nas doenças neurológicas, principalmente inflamatórias, sendo ainda possível a
4 identificação de agentes infecciosos em algumas afecções (BAILEY; VERNAU, 1997;
5 DELAHUNTA; GLASS; KENT, 2015; DI TERLIZZI; PLATT, 2006; TIPOLD, 1995). A
6 análise do LCE é considerada equivalente ao hemograma (VERNAU; VERNAU; SUE
7 BAILEY, 2008), pois pode confirmar ou excluir a presença de certas afecções, e embora
8 possua boa sensibilidade, tem baixa especificidade, portanto é necessária a avaliação dos
9 resultados obtidos criteriosamente, em conjunto com as informações da resenha, anamnese,
10 exame físico, neurológico, exames de imagem e outros testes diagnósticos, de acordo com a
11 suspeita, para que se obtenha interpretação adequada do exame para cada caso específico
12 (CHRISMAN, 1992; DI TERLIZZI; PLATT, 2006; VERNAU, 2005).

13 No Brasil, existem poucos artigos sobre a análise do LCE em cães e gatos (GAMA et al.,
14 2005; POLIDORO et al., 2018). Polidoro et al (2018) avaliaram os resultados do exame em
15 três doenças e observaram que na cinomose, bem como na doença do disco intervertebral
16 (DDIV), a pleocitose com predomínio mononuclear foi mais comum, enquanto que nas
17 neoplasias, a pleocitose neutrofílica foi mais comum, tanto nas neoplasias intracranianas
18 quanto nas neoplasias vertebromedulares. Gama et al. (2005) observaram que 50% dos cães
19 com cinomose e sinais neurológicos apresentavam pleocitose, sendo que destes cães metade
20 apresentavam predomínio mononuclear.

21 A literatura estrangeira descreve presença de pleocitose em diferentes graus nos casos de
22 doenças inflamatórias (LAMB et al., 2005; RAND et al., 1994; SINGH et al., 2005; TIPOLD,
23 1995), sendo comum o predomínio de neutrófilos nas doenças inflamatórias infecciosas em
24 felinos (RAND et al., 1994; SINGH et al., 2005).

1 Porém, em cães, a pleocitose com predomínio mononuclear foi mais frequentemente
2 observada em um estudo realizado com 220 cães com alterações inflamatórias do sistema
3 nervoso central (TIPOLD, 1995). Nos estudos sobre doença do disco intervertebral, há
4 divergências com relação ao tipo celular predominante, pois em um estudo houve predomínio
5 neutrofílico (WINDSOR et al., 2008) enquanto em outro ocorreu predomínio mononuclear,
6 tanto em hérnias de disco cervicais quanto nas toracolombares (SRUGO et al., 2011). Porém,
7 em ambos os estudos foi observado aumento da concentração de proteína.

8 Nos casos de neoplasias do SNC, pode-se observar diversos tipos de pleocitose, comumente
9 acompanhada de dissociação albuminocitológica (DAC). Em um estudo realizado em cães
10 com neoplasias primárias do sistema nervoso central houve alta prevalência de DAC, porém,
11 o tipo de pleocitose mais comum foi o misto (SNYDER et al., 2006). Em outro estudo foram
12 relatados dois casos de sarcoma histiocítico difuso na leptomeninge em que ocorreu aumento
13 na contagem de células nucleadas, com predomínio mononuclear (CLUZEL et al., 2016). Já
14 nos casos de embolismo fibrocartilaginoso ocorre pleocitose marcante com predomínio
15 neutrofílico (KORTUM; FREEMAN, 2018; MIKSZEWSKI; VAN WINKLE; TROXEL,
16 2006).

17 Considerando que a realidade brasileira em relação a diversas afecções neurológicas pode ser
18 diferente da do exterior, o objetivo do presente estudo foi avaliar as alterações presentes no
19 líquido cerebrospinal de cães e gatos atendidos em um hospital veterinário escola brasileiro
20 entre os anos de 2008 e 2017, relacionando-as com a classe de afecção suspeita ou
21 diagnosticada.

22 MATERIAL E MÉTODOS

23 Foram avaliados os prontuários de pacientes das espécies canina e felina atendidos no
24 Hospital Veterinário da Universidade Estadual de Londrina (HV/UEL) entre os anos de 2008

1 e 2017, com histórico de alteração neurológica e dos quais o LCE foi coletado e analisado.

2 Foram coletadas informações referentes à resenha (espécie, raça, sexo, idade),
3 anamnese, alterações do exame neurológico, suspeitas clínicas e alterações do LCE,
4 resultados de exames complementares de relevância (cultura fúngica e bacteriana do LCE,
5 sorologia para toxoplasmose e neosporose, detecção do vírus de cinomose pela técnica de RT-
6 PCR, detecção de *Ehrlichiaspp* pela técnica de PCR, realização de mielografia ou tomografia
7 ou necropsia e histopatologia), diagnóstico definitivo, tratamento proposto e informações da
8 evolução do paciente e eficácia do tratamento. Foram excluídos os prontuários que não
9 possuíam as informações anteriormente descritas, de forma total ou parcial.

10 O LCE foi coletado via cisterna cerebelomedular em todos os pacientes, porém alguns
11 pacientes também foram submetidos à coleta de líquido cerebrospinal via punção lombar. O
12 tempo máximo entre o atendimento do paciente até a coleta do LCE foi de três dias. Doze
13 animais passaram por consulta prévia em outro atendimento veterinário e estavam recebendo
14 corticóide antes da coleta do líquido cerebrospinal.

15 Na avaliação física e macroscópica do LCE foram avaliadas a coloração e a turbidez.
16 A análise da densidade foi realizada por meio de refratometria. A contagem total de células
17 foi realizada em câmara de Fuchs-Rosenthal. Até o ano de 2015 a avaliação citológica foi
18 realizada mediante centrifugação simples com posterior sedimentação por gota espessa. Após
19 esse período, o exame passou a ser realizado após centrifugação¹ com força de 300G, por
20 cinco minutos. As lâminas foram coradas com coloração de Romanowsky² utilizando
21 sedimento celular remanescente da centrifugação para avaliação da morfologia celular e para
22 contagem diferencial de células. Um analisador bioquímico³ foi utilizado para estabelecer as
23 concentrações de glicose e de proteínas, por meio de métodos colorimétricos enzimáticos,
24 usando reagentes comerciais⁴.

25 Foram consideradas doenças inflamatórias do SNC os casos em que o animal

1 apresentava exame neurológico condizente com meningoencefalomielite e os testes para
2 doenças infecciosas eram negativos. Os pacientes que apresentavam um ou mais testes
3 (sorológicos/PCR/cultura) positivos, foram classificados como animais com alterações
4 infecciosas do SNC. Os quadros degenerativos, mais comumente a DDIV, eram considerados
5 quando havia compressão medular observada em exames de imagem (mielografia/TC/RM) e
6 durante o procedimento cirúrgico descartou-se quadro neoplásico. As alterações neoplásicas
7 foram diagnosticadas por histopatologia após procedimento cirúrgico ou por meio de
8 necropsia. Pacientes vítimas de traumas de alto impacto como atropelamento, quedas ou
9 brigas e/ou com fraturas/luxações da coluna vertebral confirmadas por radiografia foram
10 classificados com pacientes com alterações traumáticas. Quadros vasculares foram definidos
11 após exame neurológico e evolução do quadro clínico, bem como exclusão das afecções
12 citadas acima. As alterações episódicas foram consideradas como classe de afecção de
13 ocorrência intermitente, após descartado todas outras possibilidades de doença, tais como
14 alterações de comportamento ou crises epiléticas. Quando não foi possível chegar a um
15 diagnóstico exato e ocorreu melhora do quadro após tratamento com base em uma suspeita
16 clínica, o diagnóstico foi considerado presuntivo. Quando não foi possível chegar a um
17 diagnóstico conclusivo, nem presuntivo, a classificação foi de diagnóstico à esclarecer.

18 Foi considerada pleocitose a presença de mais de 5 células/ μ L. O tipo de pleocitose foi
19 definido pelo tipo de população celular primária, caso um tipo celular compreendesse pelo
20 menos 70% do total das células nucleadas, com exceção dos eosinófilos (>10%). Quando
21 nenhum tipo celular compreendesse 70% do total de células nucleadas, a pleocitose foi
22 classificada como mista. A pleocitose também foi caracterizada com discreta (6 a 20
23 células/ μ L), moderada (21 a 500 células/ μ L) e marcante (mais de 500 células/ μ L) de acordo
24 com Willard e Tvedten (2012). A concentração de proteína foi considerada aumentada quando
25 superior a 25 mg/dL no LCE coletado da cisterna cerebelo-medular e 45 mg/dL quando

1 coletados da região lombar, sendo considerado aumento discreto aqueles que apresentaram
2 valores até 60 mg/dL, aumento moderado de 60 a 100 mg/dL e aumento marcante níveis
3 superiores a 100 mg/dL (BRAUND, 1994).

4 Os dados foram agrupados de acordo com a afecção neurológica, com o padrão de
5 alteração do exame do LCE e com a gravidade das alterações, e avaliados para relacionar as
6 alterações presentes no LCE às classes de afecções e ao diagnóstico final. Para exposição dos
7 resultados, foi utilizada estatística descritiva dos dados.

8

9

RESULTADOS

10 Foram analisados 245 prontuários de animais com doenças neurológicas, atendidos
11 entre os anos de 2008 e 2017, dos quais 240 eram da espécie canina e cinco da espécie felina.
12 O número de casos avaliados a cada ano está disposto no Gráfico 1.

13 Os dados relacionados ao sexo, peso e idade dos animais estão apresentados na Tabela
14 1 e as informações sobre as raças na Tabela 2.

15

16

17

18

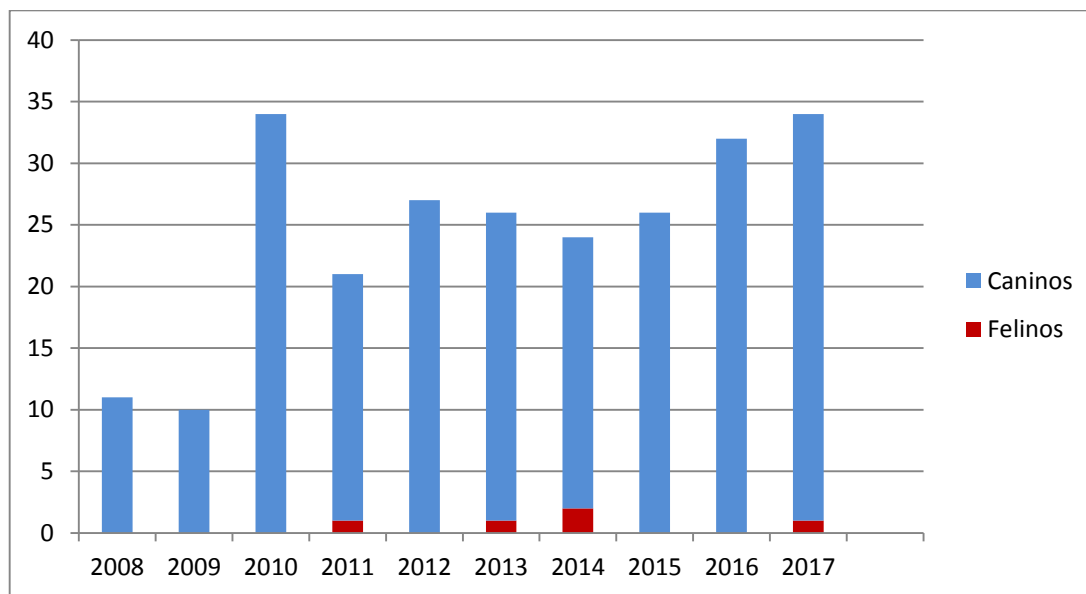
19

20

21

22

1 **Gráfico 1:** Quantidade de prontuários avaliados com relação ao ano de atendimento
 2 em pacientes dos quais foi coletado e analisado o LCE no hospital veterinário entre
 3 2008 e 2017.



4

5

6 **Tabela 1:** Dados referentes ao sexo, peso e idade dos animais com alterações
 7 neurológicas que foram submetidos à de coleta de líquido cerebrospinal, divididos
 8 entre LCE com e sem alterações.

	Canino		Felino	
	Com alterações do LCE	Sem alterações do LCE	Com alterações do LCE	Sem alterações do LCE
Sexo				
Macho	20,83% (50/240)	28,75% (69/240)	20% (1/5)	20% (1/5)
Fêmea	26,25% (63/240)	24,17% (58/240)	0% (0/5)	60% (3/5)
Peso (kg)	1,9 – 42,2	2,25 - 44	3,1	2,4 – 3,6
Média	13,77	15,93	3,1	3,0
Mediana	8,4	10,5	3,1	3,0
Idade (meses)	7 - 180	6 - 192	12	12
Média	63	89,52	12	12
Mediana	60	84	12	12

9

1 **Tabela 2:** Dados referentes à raça dos animais submetidos a análise de LCE entre os
 2 anos de 2008 e 2017, separados entre cães e gatos e entre presença ou não de alteração
 3 no LCE

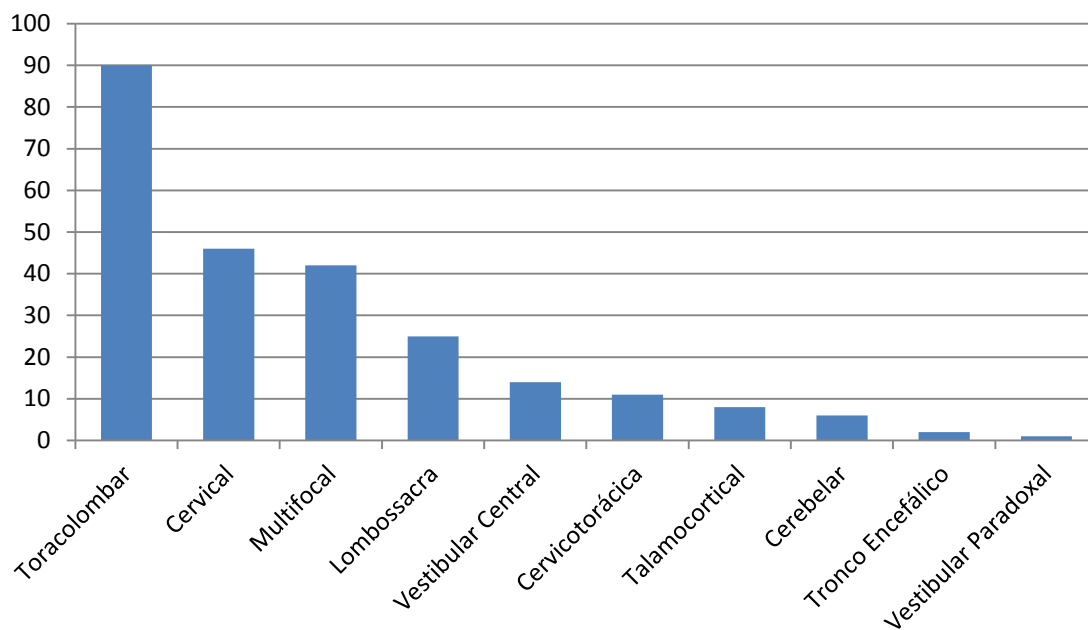
	N	
	LCE Normal	LCE Alterado
Gatos	4	1
SRD	4	0
Persa	0	1
Cães	127	113
SRD	50	45
Poodle	8	13
Lhasa Apso	10	8
ShiTzu	9	5
Dachshund	8	4
Boxer	8	3
Labrador	4	3
BassetHound	2	3
ChowChow	3	2
Cocker	4	1
Pastor Alemão	2	3
Pinscher	1	4
Rottweiler	2	3
Beagle	2	1
Collie	2	1
Dalmata	3	0
Maltês	0	3
Pitt Bull	0	3
Weimaraner	2	0
Bernese Mountain Dog	1	0
Blue Heeler	1	0
Bull Terrier	0	1
Chihuahua	0	1
Doberman Pinscher	1	0
Dogo Argentino	1	0
Dogue Alemão	0	1
Fila Brasileiro	1	0
Pastor Belga	0	1
Pug	0	1
RedHeeler	1	0
Schnauzer	1	0
Sharpei	0	1
Spitz	0	1
Yorkshire	0	1

4
 5 Em relação à localização neuroanatômica da lesão, as informações estão no Gráfico 2,
 6 mas a síndrome mais frequente foi a toracolombar e a menos frequente a síndrome vestibular

1 paradoxal.

2

3 **Gráfico 2:** Distribuição dos dados em relação à localização da lesão neurológica em
4 cães e gatos submetidos a análise do LCE.



5

6 Não foram verificadas alterações no líquido cerebrospinal em 131(53,46%)
7 pacientes. Levando-se em conta o tipo das doenças neurológicas, foram diagnosticadas 96
8 afecções inflamatórias/infecciosas, 85 alterações degenerativas, 15 neoplasias, 11 lesões
9 traumáticas, um quadro vascular e uma alteração episódica comportamental. Em 36 animais
10 não houve a definição do diagnóstico.

11 Desses 96 pacientes com lesões inflamatórias/infecciosas, em 62,50% (60/96)
12 houve algum grau de melhora com o tratamento instituído, 21,88% (21/96) foram submetidos
13 à eutanásia por opção dos tutores, 8,34% (8/96) apresentaram quadro clínico estável, 6,25%
14 (6/96) não retornaram para atendimento e um animal morreu.

15 Os pacientes com DDIV foram tratados em 70,59% (60/85) dos casos com cirurgia,
16 em 27,06% (23/85) clinicamente e dois animais não receberam tratamento, sendo que 65,06%
17 (54/83) dos pacientes tratados, cirurgica ou clinicamente, apresentou melhora do quadro

1 neurológico. Nove pacientes foram submetidos à eutanásia, sendo que sete (7/9) deles
2 apresentaram quadro de mielomalácia hemorrágica ascendente e descendente decorrente
3 de DDDIV. Nos casos com mielomalácia, apenas um animal apresentou pleocitose, com
4 predomínio neutrofílico, e em todos os casos houve aumento discreto na concentração de
5 proteínas. Catorze animais apresentaram piora do quadro neurológico ou o mesmo
6 permaneceu estável, apesar do tratamento. Quatro animais morreram por complicações pós-
7 operatórias e três pacientes não retornaram após a cirurgia de descompressão medular.

8 Dentre os casos de neoplasia do SNC, dois eram tumores intracranianos e 13 eram
9 tumores espinhais, dos quais a maioria estava na região toracolombar (10/13). O tratamento
10 foi cirúrgico em 40% (6/15), clínico em 46,66% (7/15) dos casos e dois pacientes não
11 receberam tratamento, sendo que nove animais foram submetidos à eutanásia, quatro animais
12 apresentaram melhora parcial do quadro neurológico, um paciente veio a óbito e um animal
13 não retornou.

14 Já nos casos decorrentes de trauma vertebromedular cinco dos 11 casos foram tratados
15 com cirurgia e seis clinicamente, ocorrendo melhora parcial em sete casos, em dois casos não
16 foi possível obter informações, um animal permaneceu estável e um paciente foi submetido à
17 eutanásia.

18 No cão com síndrome episódica, não houve alteração na contagem de leucócitos e no
19 teor de proteína. Essa síndrome episódica era caracterizada pelo animal morder
20 constantemente os membros pélvicos, sendo descartadas outras causas para esse quadro. O
21 paciente dessa classe apresentou melhora do quadro clínico após o tratamento com fluoxetina.

22 Outro fato constatado foi que 55,92% (137/245) dos animais não apresentavam
23 compressão medular, 35,10% (86/245) dos animais apresentavam compressão medular e em
24 8,98% (22/245) dos casos não foi possível confirmar ou excluir esta ocorrência.

25 Com relação às doenças mais comuns para cada localização neuroanatômica, as

1 meningoencefalomielites de origem desconhecida (MOD) foram as mais comuns nas
2 alterações cerebelares, cervicais, cervicotorácicas, multifocais e no caso de síndrome
3 vestibular paradoxal. A síndrome toracolombar em sua maioria foi causada por DDIV. Nas
4 alterações talamocorticais e vestibulares centrais, a causa mais frequente foi a cinomose. Em
5 pacientes com síndrome lombossacra a suspeita de mielopatia degenerativa foi a afecção mais
6 observada. Por fim, nos dois pacientes com lesão em tronco encefálico, as causas foram
7 neoplasia e MOD. Nos cinco felinos, um apresentou lesão lombossacra por trauma, dois
8 possuíam doença inflamatória/infecciosa, um toracolombar e outro vestibular central, com
9 forte suspeita de peritonite infecciosa felina (PIF) e dois com alteração lombossacra à
10 esclarecer, sendo que um deles possuía alta probabilidade de linfoma.

11 Na Tabela 3 está representado o aumento na concentração de proteínas para cada uma
12 das classes de doenças neurológicas. A presença ou não de pleocitose bem como o grau de
13 pleocitose nas amostras verificadas está disposta na Tabela 4 de acordo com a classe da
14 afecção neurológica.

1 **Tabela 3:** Número de pacientes em relação à concentração de proteínas e classes de afecções neurológicas nos exames de LCE de cães e
 2 gatos atendidos em um Hospital Veterinário Escola.

Proteína	Classe de Doença														A esclarecer	Total
	Infeccioso		MOD		Degenerativo		Neoplasia		Trauma		Vascular		Episódico			
	DC	DP	DC	DP	DC	DP	DC	DP	DC	DP	DC	DP	DC	DP		
Sem aumento	6	1	12	0	40	3	5	0	3	0	0	0	1	0	15	86
Aumento discreto	13	3	18	0	27	2	7	0	7	0	1	0	0	0	7	85
Aumento moderado	7	0	11	0	4	1	1	0	0	0	0	0	0	0	4	28
Aumento marcante	5	0	17	0	3	0	2	0	1	0	0	0	0	0	10	38
Não mensurado	2	0	1	0	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	8
Total	33	4	59	0	79	6	15	0	11	0	1	0	1	0	36	245

3 *MOD = meningoencefalomielites de origem desconhecida

4 **DC = Diagnóstico conclusivo

5 ***DP = Diagnóstico presuntivo

1 **Tabela 4:** Número de pacientes em relação ao tipo de pleocitosenas diversas classes de afecções neurológicas nos exames de LCE de cães
 2 e gatos atendidos em um Hospital Veterinário Escola.

Contagem de Células	Classe de Doença														A esclarecer	Total
	Infeccioso		MOD		Degenerativo		Neoplasia		Trauma		Vascular		Episódico			
	DC	DP	DC	DP	DC	DP	DC	DP	DC	DP	DC	DP	DC	DP		
Sem pleocitose	8	2	26	0	57	5	9	0	3	0	0	0	1	0	20	131
Pleocitose discreta mononuclear	11	1	3	0	4	0	2	0	3	0	0	0	0	0	2	26
Pleocitose discreta neutrofílica	0	0	2	0	4	0	1	0	1	0	0	0	0	0	2	10
Pleocitose discreta mista	0	1	4	0	5	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	11
Pleocitose moderada mononuclear	7	0	12	0	4	1	0	0	1	0	0	0	0	0	7	32
Pleocitose moderada neutrofílica	3	0	0	0	4	0	1	0	1	0	0	0	0	0	2	11
Pleocitose moderada mista	2	0	4	0	1	0	2	0	1	0	0	0	0	0	2	12
Pleocitose marcante mononuclear	1	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4
Pleocitose marcante neutrofílica	1	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	5
Pleocitose marcante mista	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
Diferencial não realizado	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
Total	33	4	59	0	79	6	15	0	11	0	1	0	1	0	36	245

3 *MOD = meningoencefalomielites de origem desconhecida

4 **DC = Diagnóstico conclusivo

5 ***DP = Diagnóstico presuntivo

DISCUSSÃO

1
2 Não foi observadapredileção por sexo, idade ou peso, mas a frequência de animais
3 sem raça definida foi maior, provavelmente relacionado ao fato do atendimento ser realizado
4 em um hospital veterinário escola no qual prevalecem animais sem raça definida. Entretanto,
5 houve maior frequência de cães de raças pequenas, como o Poodle, Lhasa Apso, ShiTzu e
6 Dachshund, devido ao fato dessas raçasserm mais acometidas por doenças inflamatórias
7 como as meningoencefalites de origem desconhecida (MOD) e afecções degenerativas como a
8 doença do disco intervertebral (CORNELIS et al., 2019; JEFFERY et al., 2013; SMOLDERS
9 et al., 2013), bem como por serem as raças mais atendidas dentro do hospital veterinário
10 escola no qual o estudo foi realizado.

11 Nas alterações inflamatórias e/ou infecciosas, a pleocitose moderada com predomínio
12 mononuclear foi a principal alteração celular, na maioria dos casos associada a um aumento
13 da quantidade de proteínas. Pleocitose discreta à moderada com predomínio mononuclear foi
14 observada em cães com doenças inflamatórias do SNC (TIPOLD 1995) e com doenças
15 fúngicas (DAVIS; COSTELLO; VENNA, 2007; DAVIS, 1999), assemelhando-se ao presente
16 estudo. Apesar das infecções fúngicas geralmente apresentarem predomínio mononuclear
17 (DAVIS; COSTELLO; VENNA, 2007; DAVIS, 1999), pode ocorrer a presença de
18 pleocitoseneutrofílica, eosinofílica ou mista (LAVELY; LIPSITZ, 2005).

19 No presente estudo, houve um cão com meningoencefalite e um cão com mielite
20 fúngicas, sendo um criptococose e um aspergilose respectivamente, nos quais foi
21 observadopleocitose de moderada a marcante com predomínio neutrofílico. Davis et al.(2007)
22 descreveram que casos de aspergilose apresentam predomínio neutrofílico e Vernau(2005)
23 afirmou que casos de criptococose acometendo o SNC podem ter variação muito grande em
24 relação ao grau de pleocitose e ao tipo celular predominante, sendo a presença de grande
25 quantidade de neutrófilos comum nesse tipo de afecção.

26 Nas encefalites virais pode haverpleocitose leve à moderada com predomínio

1 mononuclear (GAMA et al., 2005; POLIDORO et al., 2018; TIPOLD, 1995; VERNAU,
2 2005) o que se assemelha ao presente estudo. Nos casos de meningoencefalites de origem
3 desconhecida pode haver pleocitose moderada à marcante, com predomínio mononuclear ou
4 misto (FISHER, 2002; TIPOLD, 1995; VERNAU, 2005), semelhante ao presente estudo,
5 entretanto em alguns casos de MOD ocorreu predomínio neutrofílico.

6 As principais causas de acometimento neurológico em felinos são doenças
7 inflamatórias e infecciosas como PIF, criptococose e toxoplasmose, neoplasias como linfoma
8 e meningioma e lesões traumáticas (MARIONI-HENRY et al., 2004). Em gatos que
9 apresentavam alterações inflamatórias/infecciosas ocorreu pleocitose na maioria dos casos,
10 porém com proporções semelhantes de neutrófilos e células mononucleadas (SINGH et al.
11 2005). Gatos com menos de quatro anos de idade que apresentam alterações neurológicas
12 possuem grande probabilidade de terem PIF, pois esta é a maior causa de sinais neurológicos
13 em felinos. Geralmente casos de PIF apresentam alterações do LCE caracterizadas por
14 aumento da concentração de proteína, pleocitose marcante com predomínio neutrofílico,
15 porém em alguns casos pode ocorrer predomínio mononuclear (RAND et al., 1994; SINGH et
16 al., 2005). No presente estudo, um felino que foi submetido à coleta de LCE tinha idade
17 inferior a quatro anos e apresentava ataxia propioceptiva e alteração ocular, o que segundo
18 RAND et al. (1994) reforçou ainda mais a suspeita de PIF, porém não foi realizada sorologia
19 para excluir toxoplasmose. A presença de pleocitose marcante com predomínio mononuclear
20 associada ao aumento marcante de proteínas aumentou a suspeita de diagnóstico de PIF no
21 animal em questão. Em outro felino houve diagnóstico presuntivo de lesão infecciosa, com
22 contagem de células dentro dos limites de normalidade e aumento discreto da concentração de
23 proteína, o que já foi relatado em dois casos de toxoplasmose (SINGH et al., 2005), porém no
24 animal do presente estudo não foi realizada sorologia para esta afecção. Casos de linfoma são
25 bem comuns nos pacientes felinos com alterações neurológicas. No presente estudo, um
26 animal possuía suspeita de linfoma, porém o LCE não apresentava pleocitose nem aumento

1 na concentração de proteína. Esse padrão foi observado em alguns animais com diagnóstico de
2 linfoma em um estudo, porém o mais comum foi a presença de pleocitose mista (LANE et al.,
3 1994).

4 POLIDORO et al. (2018), SRUGO et al. (2011) e WINDSOR et al. (2008) observaram
5 pleocitose em mais de 50% dos pacientes com DDIV, o que não corresponde ao observado no
6 presente estudo, pois apenas 27,06% (23/85) dos casos apresentaram pleocitose, e não houve
7 um tipo celular predominante, ao contrário do observado em um estudo realizado com 54 cães
8 diagnosticados com DDIV aguda e paraplegia que apresentaram, em sua maioria, pleocitose
9 com predomínio de neutrófilos o que pode estar associado a um quadro mais agudo da
10 herniação do disco intervertebral. Nesse estudo, o grau de pleocitose estava associado com a
11 intensidade da lesão medular (SRUGO et al. 2011). Já em outro estudo, em cães com DDIV
12 foi constatada pleocitose mononuclear (POLIDORO et al. 2018) que pode estar relacionada a
13 uma certa cronicidade da lesão, já que para WINDSOR et al. (2008) existe essa tendência da
14 pleocitose se tornar linfocítica com a evolução da doença. A variação na contagem celular
15 pode estar relacionada ao tempo de evolução entre a ocorrência da herniação e a coleta do
16 LCE, podendo se observar uma alteração de pleocitose neutrofílica para pleocitose
17 mononuclear (WINDSOR et al., 2008) eo local da extrusão de disco e local de coleta do LCE.
18 Pode haver menos pleocitose em DDIV toracolombares quando a coleta é realizada na cisterna
19 magna quando comparada à coleta na região lombar (LEVINE et al., 2010, 2006; SRUGO et
20 al., 2011; THOMSON; KORNEGAY; STEVENS, 1989; WINDSOR et al., 2008), porém no
21 atual estudo, apenas um paciente com DDIV toracolombar foi submetido à coleta do LCE por
22 punção lombar. Não houve um tipo celular predominante na DDIV toracolombar, havendo alta
23 ocorrência de mononucleares e neutrófilos. Não foi observada associação entre o grau de
24 pleocitose e a melhora do quadro clínico do paciente, diferindo de outros autores
25 (POLIDORO et al., 2018; SRUGO et al., 2011). Outra diferença foi o aumento discreto do teor
26 de proteína em quase metade dos casos de DDIV, enquanto que isto ocorreu em apenas

1 16% de 54 cães com DDIV e paraplegia (SRUGO et al. 2011). Um fator que pode ter
2 colaborado para essa diferença foi que Srugo et al (2011) consideraram o teor de proteína
3 anormal quando maior do que 35 mg/dL.

4 Nos casos sem diagnóstico conclusivo, constatou-se a presença de pleocitose em
5 diferentes graus, com predomínio de células mononucleares e com aumento discreto de
6 proteínas em sua maioria, levando à suspeita maior de doenças inflamatórias infecciosas. No
7 geral, os pacientes que apresentavam pleocitose, apresentaram prognóstico pior.

8 Na literatura consultada, não foram encontrados os aspectos do LCE em cães com
9 alterações episódicas. Dos animais que apresentavam alterações neurológicas decorrentes de
10 neoplasias, pleocitose discreta a moderada foi o mais observado, porém o predomínio celular
11 variou entre mononuclear, neutrofílico e misto, da mesma forma que POLIDORO et al.
12 (2018) que observaram diferentes graus de pleocitose com predomínio celular distribuído entre
13 neutrofílico e mononuclear. Em outro estudo retrospectivo sobre tumores do sistema nervoso
14 em seres humanos foi observada prevalência de pleocitose com predomínio mononuclear e com
15 aumento de proteínas (ALMEIDA et al., 2007).

16 A dissociação albuminocitológica é uma alteração na qual ocorre um aumento na
17 concentração de proteínas sem haver elevação da contagem celular, sendo comum no LCE de
18 pacientes com neoplasias do SNC (BRAUND, 1994). Essa alteração foi observada em
19 46,66% (7/15) dos casos de neoplasia no presente estudo, sendo pouco menos frequente do
20 que o descrito por POLIDORO et al. (2018), que observaram esse padrão em mais de 60%
21 dos casos com neoplasias medulares e em mais de 70% dos casos de neoplasias
22 intracranianas. JOSÉ-LÓPEZ et al. (2013) também descreveram a presença de dissociação
23 albuminocitológica em metade dos casos de meningiomas na medula espinhal.

24 A pleocitose discreta mononuclear foi o tipo mais comum nos casos decorrentes de
25 trauma vertebromedular, o que foi diferente do trabalho de TRAVLOS et al. (1994) que
26 realizaram um estudo retrospectivo em casos de trauma vertebromedular em seres humanos

1 que foram submetidos a coleta de LCEhavendo polimorfonucleares em mais de 30% dos
2 casos. Em casos de trauma vertebromedular em seres humanos pode ser observado aumento
3 de proteínas no LCE, independentemente de ocorrer pleocitose (TRAVLOS; ANTON;
4 WING, 1994).

5 Em doenças vasculares agudas é descrito aumento moderado de células com
6 predomínio neutrofílico (BRAUND, 1994; KORTUM; FREEMAN, 2018), ao contrário da
7 pleocitose discreta e aumento moderado de proteína constatado no presente estudo, porém a
8 casuística baixa pode não refletir a real apresentação das alterações liquóricas associadas a
9 esse tipo de afecção.

11 CONCLUSÃO

12 Embora mais da metade dos exames de LCE não tenha apresentado alterações, a
13 análise do líquido cérebro espinhal foi de grande importância no auxílio diagnóstico de
14 diversas afecções do sistema nervoso nos casos em que esse exame estava alterado. Nas
15 afecções inflamatórias/infecciosas, predominou pleocitose mononuclear com
16 hiperproteinorraquia, enquanto que na doença do disco intervertebral, a ausência de pleocitose
17 foi o mais observado. Nas neoplasias, houve maior frequência de pleocitose discreta à
18 moderada, sem dissociação albuminocitológica. Já no trauma vertebromedular
19 pode ocorrer pleocitose mononuclear.

21 FUNDING

22 The authors thank CNPq for the scholarship granted and financial support.

24 ETHICAL APPROVAL

25 The study was approved by the director of the veterinary hospital.

1 **DECLARATION OF INTEREST**

2 The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content
3 and writing of the paper

4
5 **MANUFACTURES**

6
7 1 Macro EV:04, Evlab

8 2Panótico Rápido LB®; Laborclin

9 3Dimension Xpand plus®, Siemens

10 4Urínario / Fluido Cérebro Espinhal Flex Proteína e Glucose Flex; Siemens

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

REFERÊNCIAS

21 ALMEIDA, S. M. DE et al. Cerebrospinal fluid cytological and biochemical characteristics in
22 the presence of CNS neoplasia. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 65, n. 3b, p. 802–809,
23 set. 2007.

24 BAILEY, C. S.; VERNAU, W. Cerebralspinal fluid. In: **Clinical Biochemistry of Domestic**
25 **Animals**. 5. ed. New York: Academic Press, 1997. p. 785–827.

26 BRAUND, K. G. Diagnostic Techniques. In: **Clinical syndromes in veterinary neurology**.
27 2nd ed ed. St. Louis: Mosby, 1994. p. 371–376.

28 CHRISMAN, C. L. Cerebrospinal fluid analysis. **The Veterinary Clinics of North America.**
29 **Small Animal Practice**, v. 22, n. 4, p. 781–810, jul. 1992.

30 CLUZEL, C. et al. Diffuse leptomenigeal histiocytic sarcoma in the cerebrospinal fluid of 2
31 dogs. **Veterinary Clinical Pathology**, v. 45, n. 1, p. 184–190, mar. 2016.

32 CORNELIS, I. et al. Clinical presentation, diagnostic findings, prognostic factors, treatment
33 and outcome in dogs with meningoencephalomyelitis of unknown origin: A review. **The**
34 **Veterinary Journal**, v. 244, p. 37–44, fev. 2019.

35 DAVIS, J. A.; COSTELLO, D. J.; VENNA, N. Laboratory investigation of fungal infections
36 of the central nervous system. **Neurology India**, v. 55, n. 3, p. 233–240, set. 2007.

37 DAVIS, L. E. FUNGAL INFECTIONS OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM.
38 **Neurologic Clinics**, v. 17, n. 4, p. 761–781, nov. 1999.

39 DELAHUNTA, A.; GLASS, E.; KENT, M. **Veterinary neuroanatomy and clinical**
40 **neurology**. Fourth edition ed. St. Louis, MO: Elsevier, 2015.

41 DI TERLIZZI, R.; PLATT, S. The function, composition and analysis of cerebrospinal fluid
42 in companion animals: part I - function and composition. **Veterinary Journal (London)**,

- 1 **England: 1997)**, v. 172, n. 3, p. 422–431, nov. 2006.
- 2 FISHER, M. Disseminated granulomatous meningoencephalomyelitis in a dog. **The**
3 **Canadian Veterinary Journal = La Revue Veterinaire Canadienne**, v. 43, n. 1, p. 49–51,
4 jan. 2002.
- 5 GAMA, F. G. V. et al. Caracteres físico-químicos e citológicos do liquor de cães em
6 diferentes fases da cinomose. **Ciência Rural**, v. 35, n. 3, p. 596–601, jun. 2005.
- 7 JEFFERY, N. D. et al. Intervertebral Disk Degeneration in Dogs: Consequences, Diagnosis,
8 Treatment, and Future Directions. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 27, n. 6, p.
9 1318–1333, nov. 2013.
- 10 JOSÉ-LÓPEZ, R. et al. Spinal meningiomas in dogs: description of 8 cases including a novel
11 radiological and histopathological presentation. **The Canadian Veterinary Journal = La**
12 **Revue Veterinaire Canadienne**, v. 54, n. 10, p. 948–954, out. 2013.
- 13 KORTUM, A.; FREEMAN, P. Fibrocartilaginous embolism and marked cerebrospinal fluid
14 pleocytosis in a dog. **Veterinary Record Case Reports**, v. 6, n. 2, p. e000608, maio 2018.
- 15 LAMB, C. R. et al. MAGNETIC RESONANCE IMAGING FINDINGS IN 25 DOGS WITH
16 INFLAMMATORY CEREBROSPINAL FLUID. **Veterinary Radiology & Ultrasound**, v. 46, n. 1, p. 17–22, jan. 2005.
- 17 **glyph="@amp;" ascii="&"/>**
- 18 LANE, S. B. et al. Feline Spinal Lymphosarcoma: A Retrospective Evaluation of 23 Cats.
19 **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 8, n. 2, p. 99–104, mar. 1994.
- 20 LAVELY, J.; LIPSITZ, D. Fungal Infections of the Central Nervous System in the Dog and
21 Cat. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, v. 20, n. 4, p. 212–219, nov. 2005.
- 22 LEVINE, G. J. et al. Cerebrospinal Fluid Myelin Basic Protein as a Prognostic Biomarker in
23 Dogs with Thoracolumbar Intervertebral Disk Herniation: CSF MBP in IVDH. **Journal of**
24 **Veterinary Internal Medicine**, v. 24, n. 4, p. 890–896, jul. 2010.
- 25 MARIONI-HENRY, K. et al. Prevalence of diseases of the spinal cord of cats. **Journal of**
26 **Veterinary Internal Medicine**, v. 18, n. 6, p. 851–858, dez. 2004.
- 27 MIKSZEWSKI, J. S.; VAN WINKLE, T. J.; TROXEL, M. T. Fibrocartilaginous Embolic
28 Myelopathy in Five Cats. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 42, n.
29 3, p. 226–233, maio 2006.
- 30 POLIDORO, D. N. et al. Análise do líquido cérebro-espinhal de três doenças do sistema
31 nervoso central de cães. p. 7, 2018.
- 32 RAND, J. S. et al. Clinical, cerebrospinal fluid, and histological data from twenty-seven cats
33 with primary inflammatory disease of the central nervous system. **The Canadian Veterinary**
34 **Journal = La Revue Veterinaire Canadienne**, v. 35, n. 2, p. 103–110, fev. 1994.
- 35 SINGH, M. et al. Inflammatory cerebrospinal fluid analysis in cats: Clinical diagnosis and
36 outcome. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 7, n. 2, p. 77–93, abr. 2005.
- 37 SMOLDERS, L. A. et al. Intervertebral disc degeneration in the dog. Part 2:
38 Chondrodystrophic and non-chondrodystrophic breeds. **The Veterinary Journal**, v. 195, n. 3,

- 1 p. 292–299, mar. 2013.
- 2 SNYDER, J. M. et al. Canine intracranial primary neoplasia: 173 cases (1986-2003). **Journal**
3 **of Veterinary Internal Medicine**, v. 20, n. 3, p. 669–675, jun. 2006.
- 4 SRUGO, I. et al. Association of Cerebrospinal Fluid Analysis Findings with Clinical Signs
5 and Outcome in Acute Nonambulatory Thoracolumbar Disc Disease in Dogs. **Journal of**
6 **Veterinary Internal Medicine**, v. 25, n. 4, p. 846–855, 1 jul. 2011.
- 7 THOMSON, C. E.; KORNEGAY, J. N.; STEVENS, J. B. Canine intervertebral disc disease:
8 Changes in the cerebrospinal fluid. **Journal of Small Animal Practice**, v. 30, n. 12, p. 685–
9 688, dez. 1989.
- 10 TIPOLD, A. Diagnosis of Inflammatory and Infectious Diseases of the Central Nervous
11 System in Dogs: A Retrospective Study. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 9, n.
12 5, p. 304–314, 1 set. 1995.
- 13 TRAVLOS, A.; ANTON, H. A.; WING, P. C. Cerebrospinal fluid cell count following spinal
14 cord injury. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, v. 75, n. 3, p. 293–296,
15 mar. 1994.
- 16 VERNAU, W. **Cerebrospinal Fluid Assessment in Dogs and Cats**. . In: 50° CONGRESSO
17 NAZIONALE MULTISALA SCIVAC. Rimini, Italy: 2005
- 18 VERNAU, W.; VERNAU, K. A.; SUE BAILEY, C. Cerebrospinal Fluid. In: **Clinical**
19 **Biochemistry of Domestic Animals**. [s.l.] Elsevier, 2008. p. 769–819.
- 20 WILLARD, M. D.; TVEDTEN, H. (EDS.). **Small animal clinical diagnosis by laboratory**
21 **methods**. 5th ed ed. St. Louis, Mo: Elsevier, 2012.
- 22 WINDSOR, R. C. et al. Lumbar Cerebrospinal Fluid in Dogs with Type I Intervertebral Disc
23 Herniation. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 22, n. 4, p. 954–960, jul. 2008.
- 24 .
- 25
- 26
- 27

1 **4.2 ARTIGO 2 –MONITOR NÃO INVASIVO PARA AFERIÇÃO DA PRESSÃO** 2 **INTRACRANIANA EM CÃES E GATOS**

3

4 *Artigo editado de acordo com as normas para publicação no periódico
5 *EuropeanNeurology* (ANEXO B), exceto idioma do texto, espaçamento entre linhas,
6 posicionamento das tabelas e gráficos, separação entre resultados e discussão e
7 alinhamento do texto para melhor correção do trabalho.

8

9 Renato Tavares Conceição^{1*}, Mônica Vicky Bahr Arias², Fernanda Catacci Guimarães³,
10 Guilherme Scheiss Cardoso², Gustavo Henrique Frigieri Vilela⁴

11

12 ¹ Mestrando, Departamento de Clínicas Veterinárias, Universidade Estadual de Londrina, Londrina, Paraná,
13 Brasil

14 ² Docente, Departamento de Clínicas Veterinárias, Universidade Estadual de Londrina, Londrina, Paraná, Brasil

15 ³ Graduanda, Departamento de Clínicas Veterinárias, Universidade Estadual de Londrina, Londrina, Paraná,
16 Brasil

17 ⁴Diretor Científico, Braincare Health Technology, São Carlos, São Paulo, Brasil.

18

19 **RESUMO**

20 A monitorização da pressão intracraniana (PIC) raramente é realizada em pequenos
21 animais devido a complicações e limitações das técnicas disponíveis. Um novo método de
22 monitoramento nãoinvasivo foi estudado em ratos e humanos, com bons resultados. O
23 objetivo deste estudo foi descrever os primeiros resultados obtidos com este monitor
24 (Braincare-BcMM/2000), que utiliza um extensômetro de resistência elétrica que capta as
25 deformações ósseas decorrentes da variação da PIC; um sistema eletrônico de aquisição de
26 dados e um software (LabView®), para interpretar os resultados.

27 O dispositivo foi inicialmente testado em sete cães e dois gatos normais, anestesiados
28 para procedimentos não relacionados ao estudo, para verificar a melhor localização do sensor,
29 definida como a região parietal, com os animais em decúbito lateral. As ondas possuíam três
30 picos característicos (P1, P2, P3), indicando que a complacência cerebral era normal. Foram
31 avaliados então sete pacientes com alterações do sistema nervoso central. Em um filhote com
32 hidrocefalia, a PIC foi monitorada antes e após a retirada do líquido cerebrospinal por
33 ventriculocentese. Em três pacientes, com lesão medular, monitorou-se a PIC antes, durante e
34 após a injeção de contraste no espaço subaracnoideo da região lombar para realização de
35 mielografia. Em um paciente com trauma cranioencefálico, a PIC foi monitorada após a
36 aplicação de manitol e uma hora depois. Em um paciente com suspeita de doença

1 permitem inferir se há alterações do fluxo sanguíneo cerebral e do parênquima cerebral
2 (FUKUSHIMA et al., 2000; SASAOKA et al., 2018), mas apresentam limitações de
3 disponibilidade e interpretação.

4 Considerando-se as desvantagens mencionadas em relação à metodologia invasiva da
5 monitoração da PIC, a possibilidade de monitorá-la por meio de um método não invasivo é
6 cativante, visto que as principais complicações como infecção e hemorragia são evitadas
7 (RABOEL et al., 2012). Recentemente na Medicina Humana foi desenvolvido um método de
8 monitorização não invasiva da PIC, que foi testado com sucesso em ratos e seres humanos
9 (BOLLELA et al., 2017; CABELLA et al., 2016; VILELA et al., 2016). Nos estudos iniciais
10 foi comprovado que o osso do crânio é capaz de se expandir quando há aumento da pressão
11 interna, devido à pequena elasticidade da estrutura óssea, da mesma forma que observado na
12 mecânica de materiais (ANDRADE, 2013), ao contrário do que é proposto pela doutrina de
13 Monroe-Kellie, de que o crânio não é expansível (VILELA, 2010). O monitor consiste de um
14 extensômetro de resistência elétrica, capaz de captar as deformações ósseas decorrentes da
15 variação da pressão intracraniana; um sistema eletrônico de aquisição de dados com módulo
16 analógico digital, para transferir os dados para um monitor de parâmetros clínicos e um
17 *software* (LabView®), para interpretar os resultados (BOLLELA et al., 2017).

18 Este sistema não invasivo deve ser mantido em contato com a pele do crânio do
19 paciente sem necessidade de tricotomia. Um pino que se apoia sobre a pele oscila com os
20 movimentos microscópicos dos ossos do crânio, resultante de variações na pressão
21 intracraniana. O deslocamento do pino move uma alavanca à qual estão presos os sensores de
22 deformação, que transformam a movimentação sutil em sinais elétricos, transmitidos para um
23 equipamento que os amplifica e exibe na forma de um gráfico em um monitor. Este
24 equipamento foi testado em animais de laboratório, suínos e ovelhas, nos quais a hipertensão
25 craniana foi induzida. Posteriormente, foi realizada comparação entre o método invasivo e
26 não invasivo em humanos e ratos, com resultados que validaram o uso do método nãoinvasivo
27 nessas espécies (VILELA et al., 2016). Em um experimento realizado em ratos, foi injetada
28 solução salina no canal medular, e a PIC foi mensurada com este aparelho de maneira
29 invasiva e não invasiva, havendo similaridade nos resultados dos dois modos de aferição, com
30 forte coeficiente de correlação (CABELLA et al., 2016). O equipamento permite que, além da
31 morfologia normal da onda, possam ser observadas ondas anormais, que podem ser analisadas
32 matematicamente em relação à amplitude e curvatura.

33 Como a monitoração da pressão intracraniana de forma não invasiva não apresenta
34 risco de causar as principais complicações dos métodos invasivos, hemorragia e infecção,

1 novos estudos e o desenvolvimento de novas técnicas devem ser realizados para melhorar
2 cada vez mais o acompanhamento de pacientes que possuam aumento da pressão
3 intracraniana.

4 O objetivo do presente estudo foi descrever os resultados iniciais da monitoração não
5 invasiva da PIC em cães e gatos com e sem afecções neurológicas, utilizando o aparelho não
6 invasivo da marca Braincare®(<http://www.braincare.com.br/#referencia>), já utilizado na
7 medicina humana.

8

9

MATERIAL E MÉTODOS

10

11 O projeto foi aprovado pela Comissão de Ética Institucional sob números
12 15257.2015.66 e 10052.2018.88. A PIC foi monitorada com o monitor de pressão
13 intracraniana não invasiva Braincare® BcMM 2000 com auxílio do suporte
14 estereotáxico Braincare. Os dados foram obtidos por um sistema eletrônico de aquisição e
15 processados pelo software LabView®.

16 Foram utilizados 16 animais, sendo 14 cães e dois gatos. Inicialmente a monitorização
17 foi realizada em sete caninos e dois felinos, que não apresentavam afecções neurológicas e
18 que foram submetidos à anestesia geral para procedimentos cirúrgicos eletivos ou terapêuticos
19 não relacionados ao estudo. No primeiro paciente, um cão submetido à excisão de neoplasia
20 cutânea, verificou-se o melhor local para posicionamento do sensor sobre a pele do crânio. Os
21 locais escolhidos foram: 1) região frontal com animal em decúbito esternal, 2) região
22 parietal com animal em decúbito esternal, 3) região frontal com animal em decúbito lateral e 4)
23 região parietal com animal em decúbito lateral. Durante cada momento foram observadas as
24 ondas apresentadas no monitor, as quais foram consideradas ondas com bom sinal aquelas que
25 se apresentavam de forma linear e que apresentassem os três picos característicos na tela do
26 monitor.

27 Os picos P1, P2, P3 correspondem à onda sistólica ou de percussão, tidal e dicrótica,
28 respectivamente. O pico de percussão é resultante da transmissão do pulso da onda arterial
29 para o plexo coróide; o pico P2 é a reverberação de P1 na cavidade craniana e P3 representa o
30 fechamento da válvula aórtica. Quando a PIC está normal, P1 é maior que P2 e P3, sendo os
31 picos de P2 e P3 decrescentes em relação a P1 (KAWOOS et al., 2015; ABRAHAM;
32 SINGHAL, 2015).

33 Após a constatação do melhor local, o procedimento foi realizado nos outros seis
34 pacientes, sendo quatro cães e dois gatos. O sensor foi colocado sobre a pele sem necessidade

1 de realização de tricotomia, e os pacientes foram monitorados por um a cinco minutos até que
2 fosse possível adquirir um sinal de qualidade. A seguir a monitoração da PIC foi realizada em
3 sete pacientes caninos com problemas neurológicos, de acordo com o realizado nos pacientes
4 sem lesões do SNC.

5 Após a gravação do traçado de cada paciente, foi realizada a análise do mesmo com o
6 sistema analítico Braincare, e após a seleção do intervalo de tempo de interesse, o *software*
7 obtém os pulsos médios da PIC. Certas características da PIC puderam ser avaliadas, como a
8 relação P2/P1 e a classificação P1 e P2: $P1 > P2$ ou $P2 > P1$). P2 elevado é definido como P2:
9 P1 de 0,8 ou maior.

10

11

RESULTADOS E DISCUSSÃO

12

13 Os dados quanto à espécie, raça, peso, sexo, procedimentos clínicos e cirúrgicos e protocolos
14 anestésicos utilizados para os animais sem alterações neurológicas estão na tabela 5.

15 Os dados quanto à espécie, raça, sexo, peso, idade, afecção, procedimentos clínicos e
16 cirúrgicos, protocolos anestésicos utilizados, medicações ou meios de contraste no caso de
17 realização de mielografia estão descritos na tabela 6. As condutas e procedimentos foram
18 selecionados de acordo com o estado geral do paciente e suspeita clínica.

19 O melhor local de colocação do sensor foi definido como a região parietal com o
20 paciente em decúbito lateral. Nos seres humanos o sensor é colocado no mesmo local, com a
21 vantagem de que o mesmo é mantido na posição adequada por meio do uso de uma faixa
22 elástica, com o paciente acordado, enquanto que nos cães e gatos foi necessário o uso do
23 sensor fixo a um aparelho estereotáxico (Figura 4C), e por isso foi necessário o uso de
24 anestesia geral a qual, dependendo do protocolo, poderia causar diminuição da PIC (BAZIN,
25 1997). No presente estudo, nenhum animal possuía fratura do crânio, portanto em casos em
26 que haja tal alteração talvez seja necessário colocar o sensor em outra região.

27

28

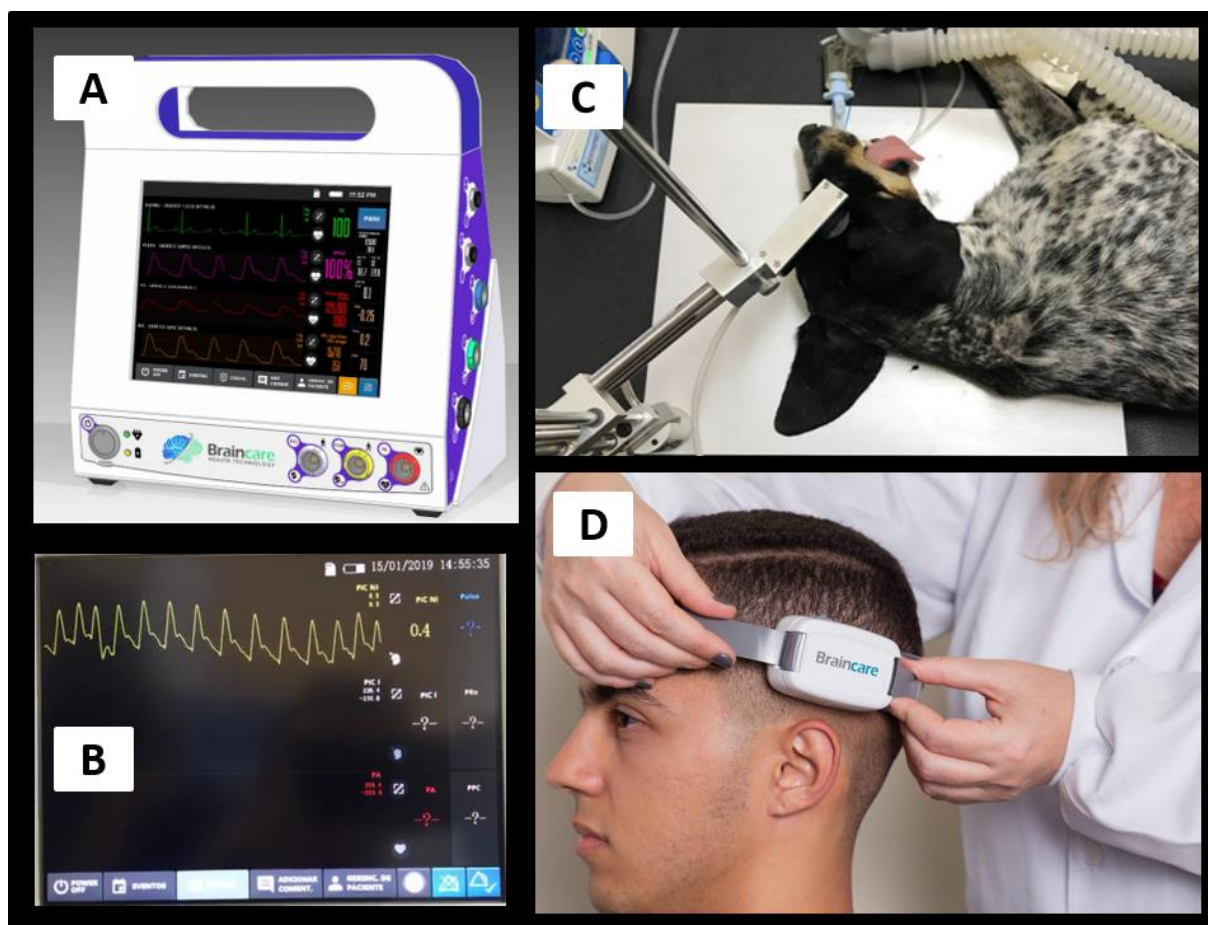
29

30

31

32

1 **Figura 5** – Colocação do sensor para monitoração da PIC de forma não invasiva

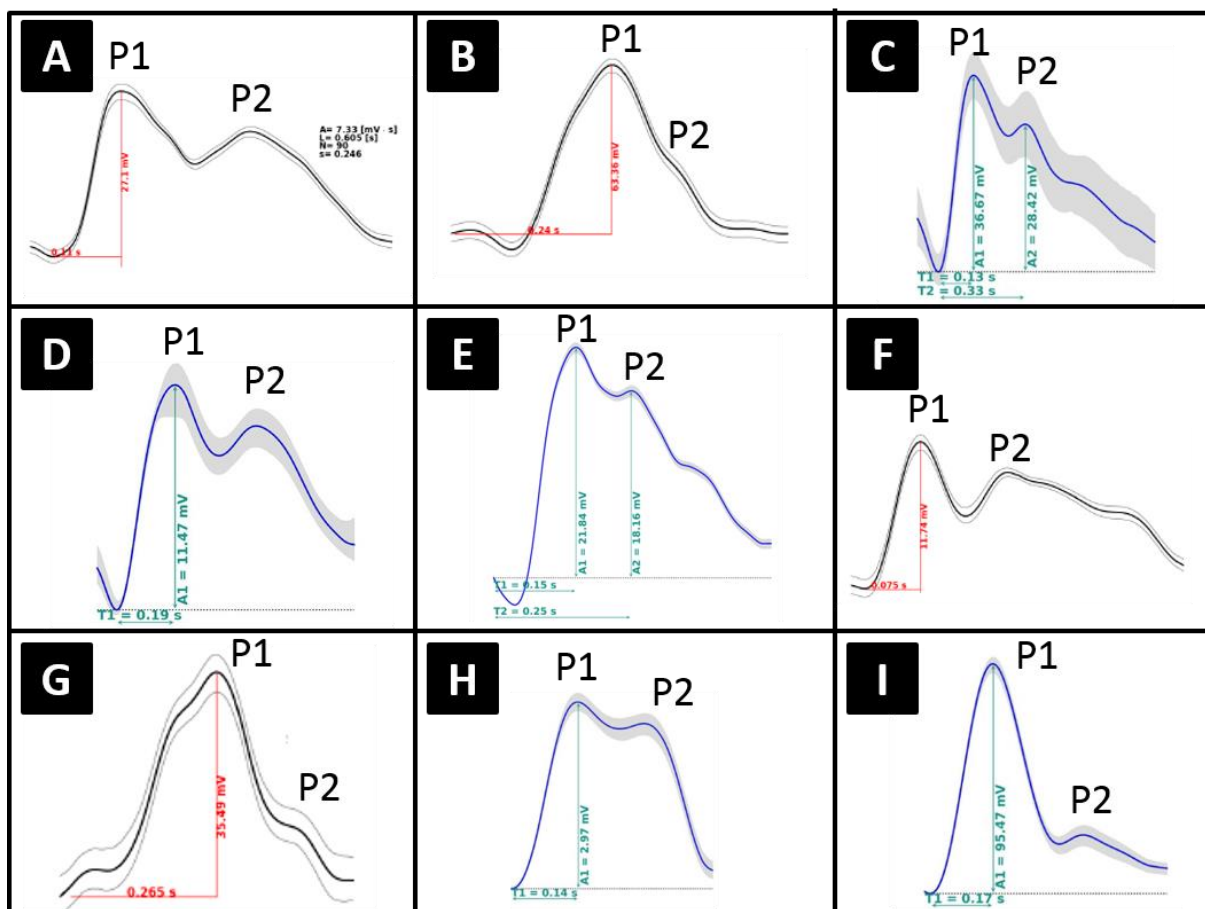


2
3 A – Monitor Braincare®; B – Ondas da PIC no monitor Braincare®; C - Colocação do sensor na região parietal
4 com cão em decúbito lateral; D – Colocação do sensor na região parietal em seres humanos

5
6 Nos pacientes 1 a 9, sem alterações neurológicas, foi possível verificar ondas de pulso
7 de PIC características, com a P2 menor do que P1 (Figura 5), indicando complacência
8 cerebral normal. O traçado da PIC mostra várias ondas, e uma onda representa um único pulso
9 de PIC, e deve conter três picos diminuindo progressivamente em amplitude, que reflete a
10 propagação da pressão de pulso arterial. Outro fator observado pelo atual estudo foi que,
11 mesmo utilizando-se diferentes protocolos para os animais desse grupo, a anestesia a principio
12 não demonstrou causa interferência na dinâmica da PIC.

13
14
15
16
17

1 **Figura 6** - Ondas de pulso da pressão intracraniana em pacientes sem alterações
 2 neurológicas, apresentando os picos P1 e P2.



3
 4 A – Paciente 1; B – Paciente 2; C – Paciente 3; D – Paciente 4; E – Paciente 5; F – Paciente 6; G – Paciente 7; H
 5 – Paciente 8; I – Paciente 9

6
 7 Nos pacientes 10, 11 e 12, submetidos à mielografia observou-se que, antes da injeção
 8 do meio de contraste no espaço subaracnoide, o pico P2 se encontrava com amplitude menor
 9 do que P1 (Figura 6A). Entretanto, durante a injeção do contraste, a amplitude de P2 ficou
 10 maior do que P1, indicando redução da complacência cerebral e consequente aumento da PIC
 11 (Figura 6B). Devido à introdução do meio de contraste no espaço subaracnoide, ocorre
 12 aumento temporário da PIC (ARANY-TÓTH et al., 2013). ARANY-TÓTH et al. (2012) e
 13 ARANY-TÓTH et al. (2013) realizaram estudo no qual o objetivo foi determinar o volume de
 14 contraste que pode ser utilizado na mielografia sem causar acentuada elevação na PIC.
 15 Enquanto o contraste era injetado na região da cisterna magna ou lombar, outra agulha foi
 16 inserida no espaço subaracnoide e conectada a um sensor, que por sua vez foi conectado ao
 17 monitor de PIC invasivo, sendo constatado aumento da PIC, o que condiz com os achados do
 18 presente estudo, evidenciando a eficácia do monitor em detectar alterações da dinâmica

1 intracraniana, mesmo com o sensor sendo colocado sobre a pele que recobre o osso da região
2 parietal. Cabella et al. (2016) injetaram solução salina no canal vertebral de ratos, enquanto a
3 PIC era mensurada de maneira invasiva e não invasiva com o mesmo aparelho do presente
4 estudo, e observaram resultados semelhantes com os dois modos de aferição.

5 No paciente 13, com hidrocefalia, a PIC estava aumentada antes (Figura 6C) e após
6 (Figura 6D) a ventriculocentese, pois P2 se mostrou maior do que P1 nos dois momentos,
7 resultado semelhante ao estudo de Ballesteros et al. (2017) que observaram aumento da P2 em
8 relação a P1 em crianças com sinais neurológicos associados à hidrocefalia, caracterizando no
9 presente estudo uma hidrocefalia hipertensiva (DELAHUNTA; GLASS; KENT, 2015).
10 Giacinti (2016) relatou ter conseguido aliviar temporariamente a pressão intracraniana de um
11 filhote de Bulldog utilizando a técnica de ventriculocentese, porém em momento algum foi
12 realizada a mensuração da PIC do animal em questão.

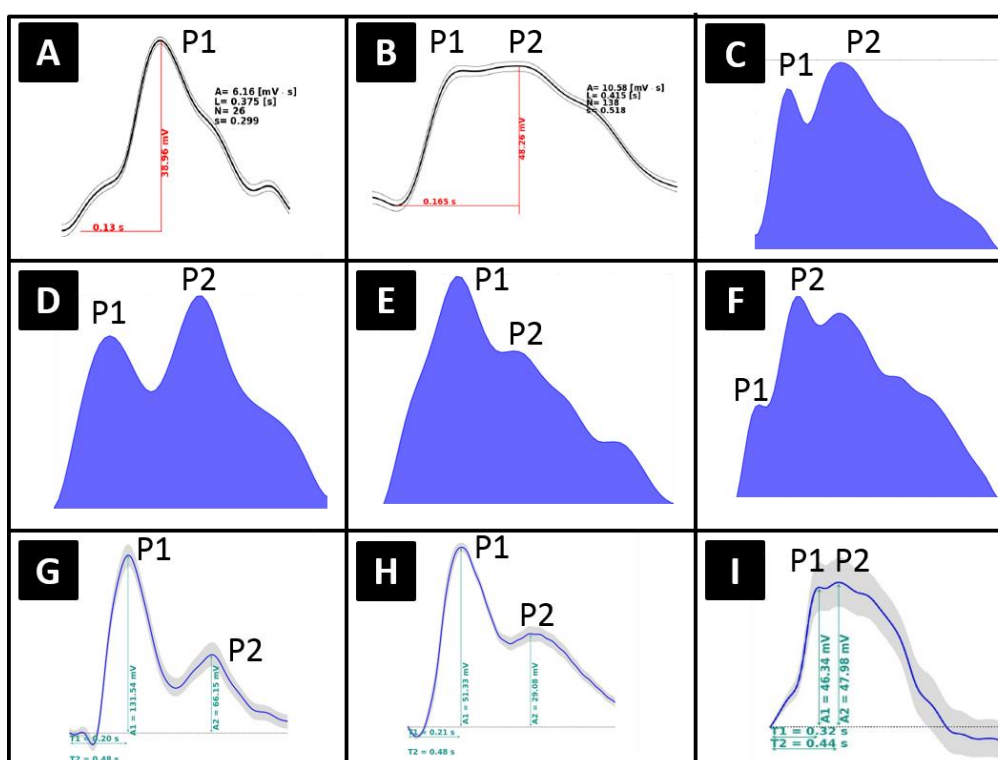
13 No cão 14, com TCE, foi evidente que, após a administração de manitol, P1 possuía
14 amplitude maior do que P2 (Figura 6E), enquanto que 1 hora após administração do mesmo
15 houve inversão de P2 em relação a P1 (Figura 6F), o que apontou uma redução da
16 complacência cerebral com consequente aumento da PIC. O paciente apresentava escala de
17 Glasgow modificada menor do que 8 pontos no momento do atendimento, evoluindo para
18 óbito, como já observado em cães com pontuação baixa na escala de Glasgow modificada,
19 que possuem maior probabilidade de morte nas primeiras 48 horas após o TCE (PLATT;
20 RADAELLI; MCDONNELL, 2001). Também devido à baixa pontuação na escala de
21 Glasgow modificada e ao estado comatoso do paciente, não foi necessária a realização de
22 anestesia geral para colocação do sensor, o que torna a avaliação das ondas da PIC mais fiéis
23 visto que alguns agentes anestésicos podem ter influência na PIC (BAZIN, 1997). A
24 progressão da disfunção neurológica bem como informações sobre a complacência cerebral
25 em casos de aumento da PIC podem ser visualizadas por meio de variações na onda de pulso
26 da PIC (HIRZALLAH; CHOI, 2016).

27 No paciente 15, que a princípio possuía suspeita de doença inflamatória, a PIC foi
28 aferida antes e depois da coleta de LCE. Em ambos os momentos, a P1 se apresentava maior
29 do que P2, indicando complacência cerebral e PIC normal (Figura 6G e 6H). Após três
30 semanas o quadro evoluiu e foi possível o diagnóstico de discoespondilite, por meio da
31 realização de radiografias simples. A discoespondilite em seus estágios iniciais não causa
32 alterações radiográficas e não compromete o espaço subaracnoide, justificando a PIC normal
33 (RUOFF; KERWIN; TAYLOR, 2018). Entretanto, é importante frisar que em casos de
34 meningoencefalomielites pode haver alteração da PIC. BOLLELA et al. (2017) e GRAYBILL

1 et al. (2000) constataram aumento da PIC em pacientes HIV positivos que possuíam
 2 meningite associada a infecção por *Cryptococcus neoformans*. BOLLELA et al. (2017),
 3 utilizando um aparelho de aferição da pressão intracraniana não invasiva da Braincare®,
 4 também observaram redução da PIC após drenagem de LCE por punção lombar em coelhos
 5 nos quais foi induzido meningite asséptica pela administração intratecal de N-
 6 Formilmetionil-leucil-fenilalanina (fMLP) e séptica pela inoculação de *Streptococcus*
 7 *pneumoniae*(TAUBER; BORSCHBERG; SANDE, 1988).

8
 9
 10

Figura 7 – Ondas de pulso da pressão intracraniana dos pacientes com alterações neurológicas, apresentando os picos P1 e P2.



11
 12
 13
 14
 15

A – Paciente 10 antes da injeção de contraste; B – Paciente 10 após injeção de contraste; C – Paciente 13 préventriculocentese; D – Paciente 13 após ventriculocentese; E – Paciente 14 logo após uso de manitol; F – Paciente 14 uma hora após uso de manitol; G – Paciente 15 pré coleta de LCE; H Paciente 15 pós coleta de LCE; I – Paciente 16 antes da realização de eutanásia

1 **Tabela 5** – Distribuição dos pacientes sem alteração neurológica em relação à espécie, raça, idade, peso e procedimento ao qual animal foi submetido, bem como
 2 protocolo anestésico utilizado e a relação entre P1 e P2.

3

Paciente	Espécie	Raça	Sexo	Idade (meses)	Peso (kg)	Procedimento	Protocolo anestésico	Relação P1 e P2
1	Canino	Husky Siberiano	Fêmea	60	30	Excisão neoplasia cutânea	MPA: Acepram e Morfina Indução: Propofol Manutenção: Isoflurano	P1>P2
2	Canino	Pastor Alemão	Fêmea	48	34	Correção de otohematoma	MPA: Acepram e Fentanil Indução: Propofol Manutenção: Isoflurano	P1>P2
3	Canino	Bulldog Francês	Macho	9	10,4	Orquiectomia eletiva	MPA: Midazolam e Morfina Indução: Propofol Manutenção: Isoflurano	P1>P2
4	Canino	Blue Heeler	Fêmea	72	17	Amputação de dígito	MPA: Acepram e Morfina Indução: Propofol Manutenção: Isoflurano	P1>P2
5	Canino	SRD	Fêmea	108	21	Mastectomia	MPA: Metadona Indução: Propofol Manutenção: Isoflurano	P1>P2
6	Felino	SRD	Fêmea	12	5	OSH eletiva	Cetamina, Xilazina e Morfina	P1>P2
7	Felino	SRD	Macho	8	3,7	Orquiectomia eletiva	Cetamina, Xilazina, Midazolam e Morfina MPA: Metadona	P1>P2
8	Canino	Yorkshire	Fêmea	84	4,7	Ferida cutânea	Indução: Propofol Manutenção: Isoflurano	P1>P2
9	Canino	SRD	Fêmea	60	18,7	Ferida cutânea	MPA: Fentanil Indução: Propofol Manutenção: Isoflurano	P1>P2

4

*SRD = Sem Raça Definida

5

6

1 **Tabela 6** – Distribuição dos pacientes com doença neurológica em relação à raça, idade, peso e afecção neurológica, além da relação de P1 e P2

Paciente	Raça	Sexo	Idade (meses)	Peso (kg)	Afecção/Exame	Protocolo Anestésico	Relação P1 e P2
10	Boxer	Macho	108	33	Neoplasia/Mielografia	MPA: Metadona Indução: Propofol e Diazepam Manutenção: Isoflurano	Pré contraste: P1>P2 Durante contraste: P2>P1
11	SRD	Fêmea	96	10	DDIV/Mielografia	MPA: Metadona Indução: Propofol e Diazepam Manutenção: Isoflurano	Pré contraste: P1>P2 Durante contraste: P2>P1
12	Dachshund	Macho	96	8	DDIV/Mielografia	MPA: Metadona Indução: Propofol e Diazepam Manutenção: Isoflurano	Pré contraste: P1>P2 Durante contraste: P2>P1
13	SRD	Macho	2	1,7	Hidrocefalia	Propofol	Préventriculocentese: P2>P1 Logo após ventriculocentese: P2>P1
14	SRD	Macho	2	1,5	Trauma cranioencefálico	Sem anestesia	Logo após manitol: P1>P2 1 hora após manitol: P2>P1
15	Husky Siberiano	Fêmea	12	16,6	Discoespondilite/Coleta de LCE	MPA: Metadona Indução: Propofol Manutenção: Isoflurano	Antes da coleta: P1>P2 Após a coleta: P1>P2
16	SRD	Macho	36	10	Trauma medular toracolombar grau V	Propofol	Antes da eutanásia: P2>P1

2 *SRD = Sem Raça Definida

3

4

5

6

7

8

9

10

11

1 Por fim, no paciente 16, com trauma vertebromedular e paraplegia grau V foi
2 constatado que P2 apresentava amplitude maior do que P1 (Figura 6I), indicando aumento da
3 PIC. SUSSMAN e SHAW (2014) relataram um caso de aumento idiopático da pressão
4 intracraniana em um homem 25 dias após trauma medular decorrente de queda ao mergulhar,
5 bem como redução da pressão intracraniana após drenagem de LCE por punção lombar. No
6 presente estudo, não foi realizada aferição da pressão intracraniana após drenagem de LCE,
7 pois o animal foi submetido à eutanásia devido ao grave comprometimento neurológico e
8 prognóstico mau.

9 O monitor de PIC não invasivo mostrou-se promissor, mas as principais limitações
10 observadas foram a necessidade de anestesia geral dos pacientes devido à delicadeza do
11 sensor, visto que a leitura deve ser realizada por pelo menos um minuto com o paciente
12 imóvel, e a necessidade de posterior colocação do cartão de memória com os dados obtidos no
13 monitor em um computador para envio via internet para o sistema BraincareAnalytics, não
14 permitindo a obtenção imediata de resultados. Entretanto, com a experiência adquirida é
15 possível avaliar as ondas no monitor durante o procedimento e inferir quando há aumento da
16 PIC antes da avaliação mais acurada dos resultados.

17 Vários sinais clínicos podem sugerir a ocorrência de aumento da PIC, como por
18 exemplo rebaixamento do nível de consciência, ausência de reflexos do tronco encefálico,
19 rigidez de descerebração e presença de reflexo de Cushing, que manifesta-se por bradicardia
20 associada à hipertensão sistêmica. Entretanto, essas alterações são inespecíficas ou podem
21 estar ausentes (SASAKA et al., 2018). Assim, a monitoração da PIC pode auxiliar nas
22 decisões médicas e cirúrgicas, guiando a decisão terapêutica (DEWEY et al., 1997). Os
23 problemas descritos com a mensuração da PIC de maneira invasiva são a necessidade de
24 realização de intervenção cirúrgica por um profissional treinado para inserir o cateter,
25 ocorrência de complicações como hemorragia, lesão iatrogênica do tecido nervoso, infecção,
26 deslocamento do sensor ou seu posicionamento impreciso (KAWOOS et al., 2015;
27 MADISON; SHARMA; HAIDEKKER, 2015), além do alto custo, dependendo do sensor e
28 do monitor utilizado (RABOEL et al., 2012). O monitor não invasivo, embora apresente alto
29 custo inicial, não necessita de sensores descartáveis e se mostrou capaz de monitorar a
30 dinâmica da PIC em cães e gatos com e sem afecções neurológicas, diferenciando os
31 pacientes com e sem aumento da PIC.

32

33

CONCLUSÃO

O método de monitoração não invasiva da PIC utilizado no presente estudo se mostrou aplicável e eficiente, apresentando curvas normais nos nove pacientes sem afecções neurológicas e curvas com alterações morfológicas indicativas de aumento da PIC em seis de sete pacientes com doenças neurológicas, consistentes com as suspeitas clínicas ou o diagnóstico final.

FINANCIAMENTO

Os autores agradecem ao CNPq pela bolsa de estudos concedida e o apoio financeiro ao Programa de Prática Hospitalar em Neurologia de Animais de Companhia e ao Itedes pela compra do aparelho de mensuração não invasiva da pressão intracraniana.

COMITÊ DE ÉTICA

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Universidade Estadual de Londrina (UEL) sob os números de protocolo 15257.2015.66 e 10052.2018.88.

DECLARAÇÃO DE INTERESSE

Os autores declaram não haver conflitos de interesse. Os autores são responsáveis pelo conteúdo e pela escrita do artigo.

REFERÊNCIAS

- ABRAHAM, M.; SINGHAL, V. Intracranial pressure monitoring. **Journal of Neuroanaesthesiology and Critical Care**, v. 02, n. 03, p. 193–203, dez. 2015.
- AIELLO, G. et al. Sonda uretral flexível como método alternativo para aferição invasiva da pressão intracraniana em trauma cranioencefálico induzido em coelhos. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 69, n. 6, p. 1551–1559, nov. 2017.
- ANDRADE, R. DE A. P. **Análise e melhoria de um sistema não invasivo de monitoramento da pressão intracraniana**. text—[s.l.] Universidade de São Paulo, 3 out. 2013.
- ARANY-TÓTH, A. et al. Pressure-volume index-based volume calculation of contrast medium for atlanto-occipital myelography in dogs. **Veterinary Radiology & Ultrasound**, v. 53, n. 4, p. 430–436, jul. 2012.
- ARANY-TÓTH, A. et al. Subarachnoid pressures and cardiorespiratory parameters during cisternal myelography in isoflurane anaesthetized dogs. **Veterinary Anaesthesia and**

- 1 **Analgesia**, v. 40, n. 4, p. 390–398, jul. 2013.
- 2 BALLESTERO, M. F. M. et al. Prediction of intracranial hypertension through noninvasive
3 intracranial pressure waveform analysis in pediatric hydrocephalus. **Child's Nervous System**,
4 v. 33, n. 9, p. 1517–1524, set. 2017.
- 5 BAZIN, J. E. Effects of anesthetic agents on intracranial pressure. **Annales Francaises**
6 **D'anesthesie Et De Reanimation**, v. 16, n. 4, p. 445–452, 1997.
- 7 BOLLELA, V. R. et al. Noninvasive intracranial pressure monitoring for HIV-associated
8 cryptococcal meningitis. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 50, n. 9,
9 7 ago. 2017.
- 10 CABELLA, B. et al. Validation of a new noninvasive intracranial pressure monitoring method
11 by direct comparison with an invasive technique. In: ANG, B.-T. (Ed.). **Intracranial**
12 **Pressure and Brain Monitoring XV**. Cham: Springer International Publishing, 2016. v.
13 122p. 93–96.
- 14 CZOSNYKA, M. et al. Intracranial pressure: more than a number. **Neurosurgical Focus**, v.
15 22, n. 5, p. E10, 15 maio 2007.
- 16 DELAHUNTA, A.; GLASS, E.; KENT, M. **Veterinary neuroanatomy and clinical**
17 **neurology**. Fourth edition ed. St. Louis, MO: Elsevier, 2015.
- 18 DEWEY, C. W. et al. Evaluation of an Epidural Intracranial Pressure Monitoring System in
19 Cats. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 7, n. 1, p. 20–33, jan. 1997.
- 20 FUKUSHIMA, U. et al. Evaluation of intracranial pressure by transcranial Doppler
21 ultrasonography in dogs with intracranial hypertension. **The Journal of Veterinary Medical**
22 **Science**, v. 62, n. 3, p. 353–355, mar. 2000.
- 23 GIACINTI, J. A. Ventriculoperitoneal shunt for treatment of hydrocephalus in a French
24 bulldog puppy. **The Canadian Veterinary Journal = La Revue Veterinaire Canadienne**, v.
25 57, n. 3, p. 309–312, mar. 2016.
- 26 GRAYBILL, J. R. et al. Diagnosis and Management of Increased Intracranial Pressure in
27 Patients with AIDS and Cryptococcal Meningitis. **Clinical Infectious Diseases**, v. 30, n. 1, p.
28 47–54, 1 jan. 2000.
- 29 HIRZALLAH, M. I.; CHOI, H. A. The Monitoring of Brain Edema and Intracranial
30 Hypertension. **Journal of Neurocritical Care**, v. 9, n. 2, p. 92–104, 9 dez. 2016.
- 31 ILIE, L. A. et al. Relationship between intracranial pressure as measured by an epidural
32 intracranial pressure monitoring system and optic nerve sheath diameter in healthy dogs.
33 **American Journal of Veterinary Research**, v. 76, n. 8, p. 724–731, ago. 2015.
- 34 KAWOOS, U. et al. Advances in intracranial pressure monitoring and its significance in
35 managing traumatic brain injury. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 16, n. 12,
36 p. 28979–28997, 4 dez. 2015.
- 37 MADISON, A. M.; SHARMA, A.; HAIDEKKER, M. A. Noninvasive assessment of
38 intracranial pressure in dogs by use of biomechanical response behavior, diagnostic imaging,
39 and finite element analysis. **American Journal of Veterinary Research**, v. 76, n. 8, p. 667–

- 1 678, ago. 2015.
- 2 MARMAROU, A.; BEAUMONT, A. Physiology of the cerebrospinal fluid and intracranial
3 pressure. In: WINN, H. R.; YOUMANS, J. R. (Eds.). . **Youmans neurological surgery**. 5.
4 ed. ff ed. Philadelphia: Saunders, 2004.
- 5 PAULA, D. P. et al. Efeitos da infusão contínua de propofol ou etomidato sobre variáveis
6 intracranianas em cães. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 62, n.
7 2, p. 302–308, abr. 2010.
- 8 PLATT, S. R.; RADAELLI, S. T.; MCDONNELL, J. J. The Prognostic Value of the
9 Modified Glasgow Coma Scale in Head Trauma in Dogs. **Journal of Veterinary Internal**
10 **Medicine**, v. 15, n. 6, p. 581–584, nov. 2001.
- 11 RABOEL, P. H. et al. Intracranial Pressure Monitoring: Invasive versus Non-Invasive
12 Methods—A Review. **Critical Care Research and Practice**, v. 2012, p. 1–14, 2012.
- 13 RUOFF, C. M.; KERWIN, S. C.; TAYLOR, A. R. Diagnostic Imaging of Discospondylitis.
14 **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 48, n. 1, p. 85–94, jan.
15 2018.
- 16 SASAOKA, K. et al. Transcranial doppler ultrasound examination in dogs with suspected
17 intracranial hypertension caused by neurologic diseases. **Journal of Veterinary Internal**
18 **Medicine**, v. 32, n. 1, p. 314–323, jan. 2018.
- 19 SUSSMAN, W. I.; SHAW, E. Intracranial Hypertension After Spinal Cord Injury and
20 Suboptimal Cervical Fusion. **PM&R**, v. 6, n. 2, p. 199–202, fev. 2014.
- 21 TAUBER, M. G.; BORSCHBERG, U.; SANDE, M. A. Influence of Granulocytes on Brain
22 Edema, Intracranial Pressure, and Cerebrospinal Fluid Concentrations of Lactate and Protein
23 in Experimental Meningitis. **Journal of Infectious Diseases**, v. 157, n. 3, p. 456–464, 1 mar.
24 1988.
- 25 VILELA, G. H. F. **Desenvolvimento de um sistema minimamente invasivo para**
26 **monitorar a pressão intracraniana**. text—[s.l.] Universidade de São Paulo, 2 dez. 2010.
- 27 VILELA, G. H. F. et al. Validation of a new minimally invasive intracranial pressure
28 monitoring method by direct comparison with an invasive technique. In: ANG, B.-T. (Ed.). .
29 **Intracranial Pressure and Brain Monitoring XV**. Cham: Springer International Publishing,
30 2016. v. 122p. 97–100.
- 31 ZHANG, X. et al. Invasive and noninvasive means of measuring intracranial pressure: a
32 review. **Physiological Measurement**, v. 38, n. 8, p. R143–R182, 24 jul. 2017.
- 33
- 34
- 35
- 36
- 37
- 38
- 39

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A realização de exames complementares em cães e gatos com e sem alterações neurológicas foi importante no auxílio ao diagnóstico. O exame do LCE, embora inespecífico, forneceu dados importantes para o auxílio diagnóstico das afecções do sistema nervoso central em cães e gatos. A coleta do material é de fácil execução se realizada por veterinários treinados, e embora haja limitações quanto ao número de laboratórios capacitados para sua análise, a técnica não é complexa e deveria ser mais realizada no Brasil.

Já as informações obtidas com o monitor de aferição de pressão intracraniana de forma não invasiva da marca Braincare® foram promissoras, visto que o aparelho foi capaz de mostrar a dinâmica da PIC indicar aumento da PIC e redução da complacência cerebral em diversas afecções do SNC de cães.

ANEXO A

INSTRUÇÕES AOS AUTORES ASV - 2018

Acta
Scientiae Veterina
riae

OBJETIVOS: a revista *Acta Scientiae Veterinariae*, continuação dos Arquivos da Faculdade de Veterinária UFRGS [vol. 1 (1973)-vol. 29 (2001)], destina-se à publicação de trabalhos científicos relativos à Veterinária, preferencialmente de cunho original, que aborde aspectos médicos, clínicos, patológicos, epidemiológicos, cirúrgicos, imunológicos, diagnósticos e terapêuticos, além de estudos fundamentais em fisiologia, bioquímica, imunohistoquímica, genética, biologia molecular e celular aplicados aos domínios da Veterinária e da interface com a Saúde Pública. Manuscritos que abordem estudos de natureza retrospectiva, devem apresentar compilação mínima de 5 anos sobre assunto relevante e que não se restrinja apenas a informar dados locais ou regionais sem significado cotejamento com dados da literatura.

METODOLOGIA DA AVALIAÇÃO

A publicação dos manuscritos dependerá de rigorosa observância das Normas Editoriais, das pareceres do Conselho Editorial (C.E.), da Assessoria Científica e/ou de relatores *ad hoc* nacionais e internacionais. Antes de enviar o trabalho leia atentamente as "Instruções aos Autores" (abaixo) que apresentam as normas específicas adotadas pela ASV.

O trabalho [conceito e opinião são de inteira responsabilidade dos autores (aa.)] deve ser acompanhado por uma carta assinada [via e-mail] por todos os autores e com seus respectivos e-mails. OBSERVAÇÃO MUITO IMPORTANTE: Autor/ autores ou grupo de pesquisa que publicou/publicaram recentemente na ASV pode/podem enviar outro artigo [os egundo artigo]

SOMENTE após decorrido três meses da data de publicação do mesmo). Participação dos autores (autoria/co-autoria) em trabalhos publicados na ASV é limitada somente DUAS por ano (não contabilizando artigos de Revisão ou Cas e Reports).

INICIALMENTE o trabalho será triado pelo Conselho Editorial.

NÃO SERÃO aceitos manuscritos FORA dos padrões específicos da ASV. O ABSTRACT (OBRIGATÓRIO: total mínimo de 3400 caracteres e espaço máximo de 3900 caracteres, SEM contar keywords e descritores). É composto de três partes: 1. Background (seção curta com no máximo de 700 caracteres) que sempre terminará como objetivo do trabalho. 2. Materials, Methods & Results. 3. Discussion. Abstract deve ser preparado por tradutor/serviço reconhecido e qualificado (anexo com provante). ASV se reserva o direito de RECUSAR texto em inglês considerado tecnicamente inadequado. O texto não aceitável (Abstract ou trabalho integral) passará OBRIGATORIAMENTE por revisão de inglês e será realizado por serviços especializados (opções RECOMENDADAS pela ASV).

CONSIDERAÇÕES PRÉVIAS

Autoria: ASV se reserva o direito de LIMITAR a participação de no máximo DEZ autores. O reconhecimento da autoria deve estar baseado em contribuição substancial relacionada aos seguintes aspectos: 1) Concepção do projeto ou análise e interpretação dos dados; 2) Redação do artigo ou revisão crítica relevante do conteúdo intelectual e 3) Aprovação final da versão a ser publicada. Os membros da equipe que não se encaixem nestes critérios podem figurar na seção de *Acknowledgements*. Os artigos serão publicados em ordem de aprovação final de todos os requisitos [conteúdo (texto e ilustrações) e correta formatação] e pagamento da taxa de publicação. A ASV se reserva o direito de LIMITAR a participação de um mesmo autor somente DOIS artigos por ano.

Resumo dos Requisitos Técnicos (verificar artigos online):

- Apresentar o texto em fonte Times, tamanho 12, espaço duplo em margem de 2,5 cm. *NUNCA* colocar nota de rodapé em nenhuma página.

- Enumerar o número crescente, na margem esquerda, todas as linhas do trabalho.

- **IMPORTANTE:** informar o endereço postal completo do autor principal para "CORRESPONDENCE". Sempre informar a filiação (nome da instituição com SIGLA e cidade-estado) dos outros autores (nomes completos). Observar exemplo e a correta sequência das informações pertinentes. Esta informação deve ser colocada abaixo do nome dos autores. *Nunca* com o nome de rodapé.

- 1 • Ilustrações (figuras individuais / e-mail TIFF): **NUNCA** incluir ilustrações [figuras ou tabelas] dentro do texto Word.
- 2 • Incluir permissão (do autor ou da editora) para reproduzir material previamente publicado.
- 3 • Anexar também termo de cessação de direitos autorais (texto simples / não temos modelo).

Para a submissão do trabalho ou comunicação com o Editor
SOMENTE utilizar e-mail:

actascivet-submission@ufrgs.br

IMPORTANTE: A taxa de publicação [R\$730,00] deverá ser paga (enviar por e-mail) após a aprovação final do trabalho. A publicação ocorrerá SOMENTE após o pagamento. A taxa única de fotolitagem colorida é de R\$170,00].

MODALIDADES DOS TRABALHOS

ARTIGO DE REVISÃO: por convidado C.E. ou por iniciativa do autor. **O autor-ou grupo-deve ser considerado como *ex-pert* no assunto da Revisão (comprovadamente, através de diversas publicações em revistas internacionais autôcitadas no texto.** É condição básica que os autores sejam citados na revisão em nomínimo 10 artigos relativos ao assunto abordado [obrigatório que pelo menos 5 deles tenham sido publicados em Revistas com Fator de Impacto igual ou superior a 1.0 e as restantes com F.I. mínimo de .5]. **Nos artigos: o F.I. deve ser colocado em negrito após o número de pp.** Sem o preenchimento dessas condições básicas o artigo não será analisado. Enviar *previamente* uma proposta com descrição, sequencial e numerada, dos tópicos a serem abordados na revisão baseada em tópicos de no máximo 120 referências. Apresentar **ABSTRACT** (limites 3400-3900 caracteres) composto por: 1. *Introduction* (Máximo 700 caracteres), 2. *Review* 3. *Conclusion*. Descritores e **Keywords**. Arquivos a serem anexados: Sumário (numerado por algarismos romanos) Introdução, diversas seções opcionais: Discussão ou Conclusões. Observar a formatação-padrão disponível online.

ARTIGO DE PESQUISA: composto de dados inéditos com apresentação clara da hipótese (delineamento experimental apropriado, quando for o caso). A redação deve ser concisa, mas que permita a reprodução da metodologia descrita, feito o entendimento da discussão no contexto geral do assunto, *gerando conclusões alicerçadas nos dados obtidos ou observados*, normalmente não deve ultrapassar 15 páginas e um máximo de 60 referências. **ABSTRACT** (limites: 3400-3900 caracteres). Texto com Introdução (Máximo de 1700 caracteres); **Materiais e Métodos**; **Resultados**; **Discussão**; **Conclusão**; **Manufacturers**; **Acknowledgements**; **Funding**; **Ethical Approval**; **Declaration of Interest**; **References**. **Não citar autores no texto e/ou apresentar referências INCOMPLETAS. Nunca utilizar notas de rodapé.**

ESTRUTURA BÁSICA DOS TRABALHOS

1. **Página-título:** a) Título não deve exceder 60 palavras. Title: com letras maiúsculas iniciais (ex.: Journal of Clinical Microbiology). b) Nomes dos autores e extensões seguidos do número sob rescritos para identificar suas filiações. Abaixo serão informados os nomes das Instituições (com siglas), cidade, estado, Brasil. Fornecer e-mail e endereço postal completo do autor indicado para "correspondence", incluindo CEP. Na submissão informar DOI e e-mails (autores diferentes) para contato durante a avaliação do trabalho. d) Para trabalhos extraídos de dissertações ou teses citar na página de título os detalhes pertinentes (PPG, cidade, estado, Brasil).

2. **ABSTRACT [3400-3900]:** na forma direta e no passado, destacando a importância do assunto, o objetivo do trabalho, como foi realizado (M&M), os resultados alcançados com dados específicos e seu significado estatístico (se possível) e as principais conclusões, isto é, apresentadas as seções do artigo sob forma condensada. **Texto deve ser preparado por tradutor/serviço reconhecido e qualificado.**

3. **INTRODUÇÃO:** Deve ser **CURTA, clara e objetiva**, contendo informações que justifiquem a importância do trabalho e restringindo a citação ao assunto específico. Sempre finalizar como (s) objetivo(s) do trabalho. **É obrigatório considerar o limite MÁXIMO de 1700 caracteres.**

4. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Todas as informações necessárias para que o trabalho possa ser facilmente repetido, devem ser fornecidas. Métodos e técnicas já bem conhecidos devem ser apenas citados, enquanto as novas tecnologias devem ser detalhadas. Quando pertinente, **indicar insumos e aparelhos DIRETOS no texto com número sob rescritos; os fabricantes (nome, cidade e país) de reagentes citados em Manufacturers.** A utilizar animais nos experimentos observar princípios éticos recomendados pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA) ou pelo International Guiding Principles for Biomedical Research Involving Animals de acordo com o Council for International Organizations of Medical Sciences [C.I.O.M.S.-W.H.O.]. Apresentar o número do processo aprovado no Comitê de Ética local.

Estatística: Sempre que for possível, quantificar e apresentar os resultados com indicadores apropriados como por exemplo, intervalos de confiança. Evitar apoiar-se unicamente na hipótese estatística, tais como o uso de valores *P*, uma vez que omite informação quantitativa importante. Justificar a escolha dos indivíduos objeto da pesquisa, detalhar o método,

1 informarsobreaspossíveiscomplicaçõesrelacionadasaotratamento. Indicartambémseforamutilizadosprogramasde
2 computador citá-los.

3 **5. RESULTADOS** [separados da Discussão]: *informação clara*
4 *econcisasomentedasobservaçõesrelevantes*que,conformeanaturezadotrabalho,deverãoapresentaraanáliseestatis-
5 tica.Oconteúdo deve ser **informativo** (não interpretativo) e,
6 senecessário,acompanhadoportabelas, figurasououtrasilustraçõesauto-
7 explicativas.Aslegendasdastabelas/figuras devemsersuficientementedetalhadas, paraqueoleitornãopre-
8 ciseretornarao texto para obter informações complementares necessárias à compreensão das ilustrações. Somente as legen-
9 dasdeverão ser colocadas após as referências. É indicado expressar em gráficos resultados complexos condensados em tab-
10 elas com excesso de detalhes supérfluos. Apresentar os *resultados em uma sequência lógica no texto*, tabelas e figuras (o text
11 o e a documentação devem ser complementares). *Não repetir no texto todos os dados das tabelas ou ilustrações.*

12 5.1 OBSERVAÇÃO INICIAL SOBRE TABELAS E FIGURAS

13 Na preparação do seu artigo, leve em consideração o qual tipo de suporte é mais adequado: tabelas ou figuras. Leitores geralmen-
14 te estudam as tabelas e figuras antes de ler o texto. Por isso, cada uma delas deve ser autoexplicativa; além disso, é importante
15 que elas sejam completas e informativas por si só. Tanto tabelas quanto figuras são usadas para mostrar conclusões ou ilustr-
16 ar conceitos, mas elas têm diferenças em sua essência e propósitos:

17 Tabelas: Apresentam números para serem comparados entre si ou listam e definem conceitos, termos ou outros detalhes de u-
18 mestudo. Se o texto for repleto de detalhes quantitativos a infor-
19 mação deve ser apresentada em tabelas para que o leitor consiga comparar esses dados de maneira mais fácil. Não sobre carreg-
20 ue o texto com informações que seriam melhor apresentadas em tabelas. Damesma forma, se uma tabela tem poucas linha-
21 se/ou
22 colunas, tente organizá-las de modo que as frases dentro do corpo do texto. Ouseja, não use muitas tabelas pequena-
23 s para informações que podem ser colocadas no texto do artigo.

24 **Diretrizes:** Para assegurar que sua tabela seja preparada para a diagramação do artigo de forma correta e ágil, dê prefer-
25 r-
26 ência para os recursos de tabela do Microsoft Word ou outro programa de edição de texto: a) a tabela criada deve ter sempre
27 células definidas. **Nunca:** a) crie tabelas usando abarrade espaço
28 e/ou a tecla tab; b) separe os dados horizontalmente com uma linha; ou c) insira colunas ou linhas vazias.

29 Lembre-
30 se: asteriscos ou letras próximas de números indicam que deve aparecer significância estatística no nome da célula que
31 o valor.

32 **Figuras:** Revelam tendências ou detalhes de uma ilustração característica específica do estudo. Por vezes ambos os propósitos estão presentes, mas eles raramente substituem um ao outro
33 . Em uma explicação difícil de descrever, pondere se uma figura não pode substituí-la.

34 **Dados apresentados em figuras não devem ser duplicados em tabelas, e vice-versa.**

35 **5.2 Tabelas:** numeradas em algarismos arábicos e enviadas em arquivos-**word** separados (não incluir dentro do texto). Todas
36 as tabelas devem ser citadas no texto e o número e a posição aproximada indicadas na margem. Formatadas em
37 espaço duplo e em páginas separadas. As legendas (colocadas após as referências) devem ser **auto-**
38 **explicativas** como título descritivo [incluir local e período quando necessário, além de outros detalhes para que o leitor não
39 precise consultar o texto]. Os sinais de chamada são indicados por letras ou símbolos e
40

41 ordenados no rodapé da Tabela. Recomenda-
42 se incluir apenas os dados imprescindíveis, para evitar tabelas longas, com dados dispersos e de valor não representativo. Ident-
43 ificar as medidas estatísticas (intervalo de confiança, desvio-padrão, etc.).

44 **5.3 Figuras:** As imagens devem ser digitalizadas em 300 dpi em
45 CMYK (coloridas) e GrayScale (tons de cinza), a serem salvas deveser selecionada a extensão TIFF e enviadas em CD. Para
46 a digitalização pode ser usado qualquer programa de imagem,
47 *mas nunca enviar dentro do documento Word*. As fotografias feitas através de microscópio devem conter indicadores internos de es-
48 cala. Os símbolos, flechas ou letras usados em fotografias devem contrastar claramente com o fundo, com a escala (bar)
49 inserida e a magnitude descrita na legenda. Para as fotos em câmera digital, a máquina deve ter resolução superior a 5
50 Megapixel (observar no momento de bater a foto se a câmera está configurada em resolução máxima). **Nunca enviar as ima-**
51 **gens com extensão jpg ou gif.**

52 **5.4 Unidades de Medidas:** Medidas de comprimento, altura, peso e volume devem ser expressas em unidades métricas (metros, gra-
53 -
54 mas ou litros, ou seus múltiplos decimais). As temperaturas devem ser dadas em graus Celsius. A pressão sanguínea em milímetros de
55 mercúrio. Todos os valores hematológicos ou bioquímicos devem ser apresentados em unidades do sistema métrico decimal d-
56 eacordo como Sistema Internacional de Medidas (SI).

57 **5.5 Abreviações:** devem ser evitadas, se empregadas [só
58 abreviatura padrão], definidas na primeira menção, salvo se forem unidades comuns de medida. Para nomes latinos

- 1 binominais, abreviar o gênero após citação inicial, exceto quando iniciar frase.
- 2 **6. DISCUSSÃO:** O conteúdo deve ser **interpretativo** e a hipó-
3 tesese especulações formuladas em base dos dados obtidos pelo(a) e, relacionadas ao conhecimento atual sobre o tema,
4 fornecido por outros estudos. Nestas seções referenciar somente a documentação essencial. Discutir as implicações dos achados
5 e suas limitações mencionando o envolvimento com futuras pesquisas.
- 6 **Observações sobre citações:** Normalmente citadas no texto por **número separado por vírgula e SEM espaços entre colchetes**, c
7 orrespondendo ao(a) ordenado e numerado(s) por ordem alfabética. Exs.: [2], [7,9,16], [23-27,31,33,45-
8 48]. **Só quando for essencial (fundamental para o assunto) citar o nome do(a) autor(a) no texto.** Não citar o nome do(a) autor(a) somente para citar o
9 nome do(a) autor(a) em outro trabalho semelhante. Observe as sugestões: A primeira descrição ou seja Autor & Autor [3]...; Autor & Autor [32]
10 iniciaram...; Autor *et al.* [18] em 1958... Os dados não publicados ou comunicações pessoais ódevem ser aparecidos no texto assim:
11 (A.A. autor, comunicação pessoal, ano) e (C.D. autor & E.F. autor, da-
12 dos não publicados); nestes casos informar antes das Referências o endereço completo ou e-mail do(a).
- 13 **7. CONCLUSÃO:** Vincular as mesmas aos objetivos do estudo.
14 Devem estar baseadas exclusivamente nos resultados oriundos do trabalho e em fatos plenamente respaldados pelos mesmos. Os
15 autores devem evitar, em particular, fazer declarações sobre benefícios econômicos e gastos, a menos que se trate de um manuscrito
16 ou inclua informações e análises econômicas.
- 17 **8. MANUFACTURERS:** usar para referenciar a origem dos produtos comerciais citando firma, cidade e País. Devem ser numeradas (s
18 o- brescrito) consecutivamente e apresentadas antes das referências.
- 19 **9. Funding:** informar o órgão financiador no do Projeto. Quando se aplicar **Acknowledgements:** se necessários, devem ser su-
20 cintos e dirigidos para significativa assistência técnica, cooperação ou orientação recebida de colegas, etc. Suporte
21 financeiro para bolsas de estudo devem constar no rodapé da página-título. Quando se aplicar.
- 22 **10. Ethical Approval: da Instituição [com número do processo]:**
23 Quando se aplicar
- 24 **11. Declaration of interest.**
- 25 **12. REFERENCES:** Atenção para todos os detalhes (dois exemplos bem detalhados são apresentados no final das instruções). Os
26 trabalhos não serão analisados enquanto as mesmas estiverem incompletas ou foradas normas. Relacionar somente em ord
27 em alfabética e numerada, os trabalhos publicados e seguir as especifica-
28 ções da Revista conforme os vários exemplos abaixo. Sequência:
29 Número / Referenciar sobrenome (letra maiúscula só a inicial) sem
30 vírgula e iniciais de todos os(a) seguidas de ponto e separado por vírgula a entrada autor (usar “&” para separar os últimos(a) / An
31 o da publicação. / Título do artigo. / Nome completo da revista em
32 *itálico* (s/ abreviação). / nº do volume (nº fascículo = opcional): pp-
33 pp. REVISAR cada Referência em todos os detalhes antes de enviar o trabalho). **Importante: no máximo DOIS RESUMOS.**
- 34 • **TRABALHOS**
- 35 → **COM DOIS AUTORES:**
- 36 **Spilki F.R. & Arns C.V. 2008. Vírus respiratórios incial bovino. Acta Scientiae Veterinariae. 36(3): 197-214.**
- 37 → **COM VÁRIOS AUTORES:**
- 38 **Pereira S.A., Schubach T.M.P., Gremião L.D.F., Silva D.T., Figue- iredo F.B., Assis N.V. & Passos S.R.L. 2009. Aspectos terapêuticos**
39 **da esporotricose felina. Acta Scientiae Veterinariae. 37(4): 311-321.**
- 40 **Obs. 1:** Anuneração (sem ponto após os números) das referên-
41 cias segue a prioridade da **ordem alfabética dos sobrenomes dos diversos autores/co-autores** não do ano da publicação. Exemplos:
- 42
- 43 7 Berlinguer F., Leoni G., Bogliolo L., Pintus P.P., Rosatil., Ledda
44 S. & Naitana S. 2004.
- 45 8 Bernardi M.L., Cotinot C., Payen E. & Delouis C. 1996. 9 Bernardi M.L. & Delouis C. 1995.
- 46 10 Bernardi M.L. & Delouis C. 1996.
- 47 11 Bernardi M.L., Fléchon J.-E. & Delouis C. 1996.
- 48 26 Martinez E.A., Vazquez J.M., Roca J., Lucas X., Gil M.A., Par-rilla J.L., Vazquez J.L. & Day B.N. 2002.
- 49 27 Martinez E.A., Vazquez J.M., Roca J., Lucas X., Gil M.A. & Vazquez J.L. 2001.
- 50 28 Martini R.L. 1998.
- 51 29 Matthijsa A., Hakzer., Potsma A. & Woelders H. 2000. 30 Matthijsa A., Harkema W., Engel B. & Woelders H. 2000.

- 1 68TervitH.R.,WhittinghamD.G.&RowsonL.E.A.1972.
 2 69 Thompson J.G.1997.
 3 70 ThompsonJ.G.,GardnerD.K.,PughP.A.,McMillanW.H.&Tervit H.R.1995.
 4 71ThompsonJ.G.,SimpsonA.C.,PughP.A.,DonnellyP.E.&Tervit
 5 H.R. 1990.
 6 72ThompsonJ.G.,SimpsonA.C.,PughP.A.&TervitH.R.1992.
 7 73ThompsonJ.G.,SimpsonA.C.,PughP.A.,WrightR.W.&Tervit
 8 H.R. 1991.
- 9 **Obs.2:**Parareferênciascomidênticaordenaçãodosaa.,mesmo
 10 anodepublicaçãoeemdiversasRevistas,darprioridadedenumeraçãoparaaquelaquefoicitadaprimeironotrabalho.Sefo
 11 rnamesmaRevista,priorizarareferênciacomnumeraçãoomaisbaixa.
- 12 → EM VOLUME COM SUPLEMENTO:
 13 **PierA.C.,CabañesF.J.,ChermetteR.,FerreiroL.,GuillotJ.,JensenH.E.&SanturioJ.M.2000.**Prominentanimalmy-
 14 cosesfromvariousregionsoftheworld.*MedicalMycology*.38 (Suppl1):47-58.
- 15 → EM FASCÍCULO SEM VOLUME:
 16 **TuranL.,WredmarkT.&Fellander-Tsail.1995.**Arthroscopic anklearthrodesisinrheumatoidarthritis.*ClinicalofOrthopedic*. (320):110-
 18 114.
- 19 → SEM VOLUME E SEM FASCÍCULO:
 20 **SchulmanR.L.2003.**Insulinandothertherapiesfordiabetes mellitus.*VeterinaryMedicine*.April:334-347.
- 22 → EM FORMATO ELETRÔNICO:
 23 **MorseS.S.1995.**Factorsintheemergenceofinfectious **diseases.***EmergingInfectiousDiseases*.1:7-15.[Fonte:<http://
 24 www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>].
- 25 →INPRESS/Publicaçãoaheadofprint[mencionarasdata]:
 26 **TeifkeJ.P.,DriemeierD.&KadenV.2002.**Arrestofmetaphy- sealossificationwithclassicalswinefever.*VeterinaryRecord*. [inpress].
- 27 → COMPLETO EM EVENTO:
 28 [Sempre com o N.º do evento (Cidade e País)]
- 29 **Bortolozzo F.P., Uemoto D.A., Wentz I. &Pozzobon**
 30 **M.C.1999.**Reproductiveperformanceofgiltssubmit-
 31 tedtoartificialinseminationindifferentintervalsbeforeovulation.In:*Proceedingsofthe4thInternationalCon- ferenceon Board*
 32 *Semen Preservation* (Beltsville,U.S.A.). pp.239-240.
- 33 → EM COLEÇÃO OU SÉRIE:
 34 **JellieffD.B. 1968.**Evaluacióndelestadodenutriciónde lacomunidad.Ginebra:OrganizacionMundialdelaSalud.
 35 [Serie de Monografias,53],201p.
 36
- 37 • RESUMOS-NomáximoDOIS
 38 [Sempre com o N.º do evento (Cidade e País)]
- 39 → PUBLICADO EM ANAIS:
 40 **BisolJ.F.W.,VieiraM.J.,KellerA.,MattosR.C.&GregoryR.M. 2000.**Efeitodaadiçãodeantibióticosaodiluentedesêmen
 42 resfriadoequinonafertilidadedeéguas.In:*ResumosdoXIIISalãodeIniciaçãoCientíficadaUFRGS*(PortoAlegre,Brasil),p.125.
- 43 → PUBLICADO EM ANAIS COM VÁRIOS VOLS. :
 44 **BarcellosD.E.S.N.,RaziaL.E.&BorowskiS.M.2002.**Micro-
 45 agglutinationtestdetectingantibodiesagainst*Brachyspirapilosicoli*[paper537].In:*Proceedingsofthe17thCongressof*
 46 *theInternationalPigVeterinarySociety*.v.2.(Ames,U.S.A.). p.362.
- 47 → PUBLICADO EM REVISTA:

1 **Reischak D., Costa U.M., Moojen V. & Ravazzolo A.P. 1999.**
 2 Ovine synovial membrane cell line permissive to *in vitro* caprine lentivirus replication [abstract A-097]. In:
 3 *Virologia* 99 (Curitiba, Brazil). *Virus Reviews & Research*. 4(1):81-82.

4
 5 • DISSERTAÇÕES / TESES

6 **Machado M.L.S. 2001.** Dermatofitos e leveduras isolados
 7 da pele de cães com dermatopatias diversas. 82f. Porto Alegre, RS. Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinárias)
 8 - Programa de Pós-graduação em Ciências Veterinárias, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

9
 10 • LIVROS

11 *[Sempre com nome da Cidade: nome da Editora]*

12 → CAPÍTULO EM LIVRO COM AUTORIA:

13 **Rodrigues J.L. 1982.** Transferência Embrionária. In: Mies Filho

14 A. (Ed). *Reprodução dos Animais e Inseminação Artificial*. 5.ed. Porto Alegre: Sulina, pp.710-720. [mencionar o Edou Eds]

15 → CAPÍTULO EM LIVRO SEM AUTORIA:

16 **Solomon S.E. & Nascimento V.P. 1994.** Hen's egg shell structure and function. In: *The Microbiology of the Avian Egg*.
 17 London: Chapman & Hall, pp.1-24.

18 → CITAÇÃO DE LIVRO:

19 **Bladh W.H. 1971.** *Nuclear Medicine*. 2nd edn. New York: Mac Graw-Hill, 858p.

20
 21 • RELATÓRIOS/BOLETINS TÉCNICOS

22 **Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). 1982.** Censo Demográfico: Dados Distritais. Rio de Janeiro.

23 v.1. IBGE, 20p.

24 **World Health Organization. 1994.** Expert Committee on Drug Dependence. Geneva. 29th Report. Geneva. (WHO-
 25 Technical Report Series, 856). 120p.

26
 27 • OUTRAS MODALIDADES

28 ▪ *Carta ao Editor / Letter*: **Enzensberger W. & Fischer P.A. 1996.** Metronome in Parkinson's disease. *Lancet*. 347:1337.
 29 [Letter]

30 ▪ *Editorial*: **Singer M.V., Gyr K. & Sarles H. 1985.** Revised classification of peritonitis. *Gastroenterology*. 89: 683-
 31 685. [Editorial]

32 ▪ *Editorial*: **Cancer in South Africa / Editorial / 1994.** *South Africa Medical Journal*. 84:15. [Editorial]

33 ▪ *Doc. Eletrônico (internet)*: **United States Food and Drug Administration. 2003.** Center for Food Safety & Applied
 34 Nutrition. *Bacteriological Analytical Manual Online. Salmonella*, 13p. Disponível em: <<http://www.cfsan.fda.gov>>. [Acessado em 04/2003.]

36 ▪ *Doc. Eletrônico (CD ou disquete)*: **Pereira R.L., Wolkmer P., Lopes S.T.A., Cunha C.M.S., Silva J.H.S. & Cecin M. 2003.**
 37 Comparação de métodos de avaliação da glicose sérica em cães. In: *Anais do XXIV Congresso Brasileiro da ANCLIVEPA* (Belo
 38 Horizonte, Brasil). 1 CD-ROM.

39 EXEMPLOS - PADRÃO ASV

40 1 **Exemplo 1 Benitah N. 2006.** Canine nasal aspergillosis. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*.
 41 21(2): 82-88.

42 2 **Cadwallader J.A., Goulden B.E., Baxter M., Wyburn**
 43 **R.S. & Alley M.R. 1973.** Rhinitis and sinusitis involving
 44 *Aspergillus fumigatus* in a dog. *New Zealand Veterinary Journal*. 21(11):229-233.

45 3 **Davey T.N. 2003.** Aspergilose. In: Tilley L.P. & Smith Jr. F.W.K. (Eds). *Consulta veterinária em 5 minutos,*
 46 *espécies canina e felina*. 2.ed. São Paulo: Manole, pp.460-461.

47 4 **Day M.J. 2009.** Canine sino-nasal aspergillosis: parallels with human disease. *Medical Mycology*.

- 1 47(Suppl 1): s315-s323.
- 2 **5 De Lorenzi D., Bonfanti U., Masserdotti C., Caldin**
- 3 **M. & Furlanello T. 2006.** Diagnosis of canine nasal aspergillosis by cytological examination:
- 4 a comparison of four different collection techniques. *Journal of Small Animal Practice*. 47(6):316-319.
- 5 **6 Harvey C.E. & O'Brien J.A. 1983.** Nasal aspergillosis and penicilliosis. In: Kirk R.W. (Ed). *Current Veterinary*
- 6 *Therapy VIII*. Philadelphia: W.B. Saunders Co., pp.236-240.
- 7 **7 Hawkins E.C. 2006.** Distúrbios da Cavidade Nasal. In: Nelson R.W. & Couto C.G. (Eds). *Medicina interna de pequenos animais*. 3.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, pp.219-230.
- 8 **8 Johnson L.R., Drazenovich T.L., Herrera M.A. & Wisner E.R. 2006.** Results of rhinoscopy alone or in
- 9 conjunction with sinuscopy in dogs with aspergillosis: 46 cases (2001-2004). *Journal of the American Veterinary*
- 10 *Medical Association*. 228(5):738-742
- 11 **9 Kohn B., Kittner A., Werner H., Schmitz S., Rudolph**
- 12 **R. & Brunnberg L. 2002.** Nasal aspergillosis in dogs - diagnosis and therapy. *Kleintierpraxis*. 47(7):415-426.
- 13 **10 Lane J.G., Clayton-Jones D.G., Thoday K.L. & Thomsett L.R. 1974.** The diagnosis and successful treat-
- 14 ment of *Aspergillus fumigatus* infection of the frontal sinuses and nasal chambers of the dog. *Journal of Small*
- 15 *Animal Practice*. 15(2):79-87.
- 16 **11 Mathews K.G. 2004.** Fungal Rhinitis. In: King L.G. (Ed). *Textbook of respiratory disease in dogs and cats*.
- 17 Missouri: Saunders, pp.284-293.
- 18 **12 Mathews K.G., Davidson A.P., Roplik P.D., Richardson E.F., Komtebedde J., Pappagianis D., Hector R.F.**
- 19 **& Kass P.H. 1998.** Comparison of topical administration of clotrimazole through surgically
- 20 **versus nonsurgically placed catheters for treatment of nasal aspergillosis in dogs: 60 cases (1990-**
- 21 **1996).** *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 213(4): 501-506.
- 22 **13 Menezes E.A., Trindade E.C.P., Costa M.M., Freire C.C.F., Cavalcante M.S. & Cunha F.A. 2004.** Airborne
- 23 fungi isolated from Fortaleza city, State of Ceará, Brazil. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*.
- 24 46(3): 133-137.
- 25 **14 Mezzari A., Perin C., Santos Jr. S.S. & Bernd L.A.G. 2002.** Airborne fungi in the city of Porto Alegre, Rio
- 26 *Grandedo Sul, Brazil*. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*. 44(5):269-272.
- 27 **15 Mortellaro C.M., Della Franca P.D. & Caretta G. 1989.** *Aspergillus fumigatus*, the causative agent of in-
- 28 fection of the frontal sinuses and nasal chambers of the dog. *Mycoses*. 32(7):327-335.
- 29 **16 Peeters D. & Clercx C. 2007.** Update on Canine Sinus and Nasal Aspergillosis. *Veterinary Clinics of North*
- 30 *America: Small Animal Practice*. 37(5):901-916.
- 31 **17 Pomrantz J.S., Johnson L.R., Nelson R.W. & Wisner**
- 32 **E.R. 2007.** Comparison of serologic evaluation via agar gel immunodiffusion and fungal culture of tissue for diagnosis of
- 33 nasal aspergillosis in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 230(9):319-323.
- 34 **18 Saunders J.H. & Van Bree H. 2003.** Diagnosis of nasal aspergillosis in the dog.
- 35 *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift*. 72:399-408.
- 36 **19 Sharp N.J.H. 1998.** Aspergillosis and Penicilliosis. In: Greene C.E. (Ed). *Infectious diseases of the dog and cat*.
- 37 2nd edn. Philadelphia: Saunders, pp.714-722.
- 38 **20 Tasker S., Knottenbelt C.M., Munro E.A., Stonehewer J., Simpson J.W. & Mackin A.J. 1999.** Aetiology
- 39 and diagnosis of persistent nasal disease in the dog: a retrospective study of 42 cases. *Journal of Small Animal*
- 40 *Practice*. 40(10):473-478.
- 41 **21 Turek M.M. & Lana S.E. 2007.** Canine nasosinual tumors. In: Withrow S.J. & MacEwen E.G. (Eds). *Withrow*
- 42 *and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*. 4th edn. Philadelphia: Saunders Company, pp.525-539.
- 43 **22 von Biberstein S.E., Spiro J.D. & Coll W. 1999.** Acinic cell carcinoma of the nasal cavity. *Otolaryngology-Head*
- 44 *and Neck Surgery*. 120(5):759-762.
- 45 **23 Wilson D.W. & Dungworth D.L. 2002.** Tumors of the respiratory tract. In: Meuten D.J. (Ed). *Tumors in*
- 46 *Domestic Animals*. 4th edn. Iowa: Blackwell, pp.365-399.
- 47 **24 Windsor R.C., Johnson L.R., Herrgesel E.J. & De Cock H.E. 2004.** Idiopathic lymphoplasmacytic rhinitis
- 48 in dogs: 37 cases (1997-2002). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 224(12):1952-1957.
- 49 **25 Wolf A.M. 1992.** Fungal diseases of the nasal cavity of the dog and cat. *Veterinary Clinics of North America*:
- 50

1 *Small Animal Practice*. 22(5):1119-1132.

- 2 **26 Wuiermattei D.L. & Flo G.L. 1999.** *Handbook of Small Animal Orthopedics and Fracture Repair*. 3rd edn.
3 Philadelphia: W.B. Saunders, 743p.
4 **27 ZchwarzP.D. 1993.** Fracture biomechanics of the ap- pendicular skeleton: causes and assessment. In:
5 Bojrab M.J., Smeak D.D. & Bloomberg M.S. (Eds). *Disease*
6 *mechanisms in small animals surgery*. Philadelphia: Lea & Febiger, pp.1009-1026.

7 Exemplo 2

- 8
9 **1 Beltran M.P. & Vasconcelos J.L.M. 2008.** Conception rate in Holstein cows treated with GnRH on the fifth
10 day post artificial insemination during summer. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*. 60(3):
11 580-586.
12 **2 Bender R.W., Nascimento A.B., Souza A.H., Ayres H., Araújo R.R., Guenther J.N. & Wiltbank M.C. 2011.**
13 Effect of treatment with human chorionic gonadotropin (hCG) on day 5 after timed artificial insemination (TAI) on
14 fertility in lactating Holstein cows. *Journal of Dairy Science*. 94(E-Suppl.1):62.
15 **3 Bisinotto R.S., Chebel R.C. & Santos J.E.P. 2010.** Follicular wave of the ovulatory follicle and not cyclic
16 status influences fertility of dairy cows. *Journal of Dairy Science*. 93(8):3578-3587.
17 **4 Breuel K.F., Spitzer J.C. & Henricks D.M. 1989.** Systemic progesterone concentration following human
18 chorionic-gonadotropin administration at various times during the estrous-cycle in beef heifers. *Journal of Ani-*
19 *mal Science*. 67(6):1564-1572.
20 **5 Brusveen D.J., Cunha A.P., Silva C.D., Cunha P.M., Sterry R.A., Silva E.P., Guenther J.N. & Wiltbank**
21 **M.C. 2008.** Altering the time of the second gonadotro- pin-
22 releasing hormone injection and artificial insemina- tion (AI) during Ovsynch affects pregnancies per AI in
23 lactating dairy cows. *Journal of Dairy Science*. 91(3): 1044-1052.
24 **6 Brusveen D.J., Souza A.H. & Wiltbank M.C. 2009.** Effects of additional prostaglandin F-2 alpha
25 and estradiol-17 beta during Ovsynch in lactating dairy cows. *Journal of Dairy Science*. 92(4):1412-1422.
26 **7 Bulman D.C. & Lamming G.E. 1978.** Milk progester- one levels in relation to conception, repeat breeding and
27 factors influencing acyclicity in dairy cows. *Journal of Reproduction and Fertility*. 54(2):447-458.
28 **8 Carter F., Forde N., Duffy P., Wade M., Fair T., Crowe M.A., Evans A.C.O., Kenny D.A., Roche J.F.**
29 **& Lonergan P. 2008.** Effect of increasing progesterone concentration from Day 3 of pregnancy on subsequent
30 embryo survival and development in beef heifers. *Re- production, Fertility and Development*. 20(3):368-375.
31 **9 Carter F., Rings F., Mamo S., Holker M., Kuzmany A., Besenfelder U., Havlicek, V., Mehta J.P., Tesfaye D.,**
32 **Schellander K. & Lonergan P. 2010.** Effect of elevated circulating progesterone concentration on bovine blas-
33 tocyst development and global
34 transcriptome following endoscopic transfer of in vitro produced embryo to the bovine oviduct. *Biology of Repro-*
35 *duction*. 83(5):707-719.
36 **10 Cerri R.L.A., Chebel R.C., Rivera F., Narciso C.D., Oliveira R.A., Amstalden M., Baez-Sandoval**
37 **G.M., Oliveira L.J., Thatcher W.W. & Santos J.E.P. 2011.**
38 Concentration of progesterone during the development of the ovulatory follicle: II. Ovarian and uterine responses.
39 *Journal of Dairy Science*. 94(7):3352-3365
40 **11 Cerri R.L.A., Chebel R.C., Rivera F., Narciso C.D., Oliveira R.A., Thatcher W.W. & Santos J.E.P.**
41 **2011.** Concentration of progesterone during the development of the ovulatory follicle: I. Ovarian and
42 embryonic re- sponses. *Journal of Dairy Science*. 94(7):3342-3351.
43 **12 Chebel R.C., Al-Hassan M.J., Fricke P.M., Santos J.E.P., Lima J.R., Martel C.A., Stevenson J.S., Garcia**
44 **R. & Ax R.L. 2010.** Supplementation of progesterone via controlled internal drug release inserts during ovula-
45 tion synchronization protocols in lactating dairy cows. *Journal of Dairy Science*. 93(3):922-931.
46 **13 Christenson R.K., Ford J.J. & Redmer D.A. 1985.** Metabolic-clearance and production-rates of estradiol
47 and progesterone during pubertal and postpubertal devel- opment in gilts. *Journal of Reproduction and*
48 *Fertility*. 75(1): 247-253.
49 **14 Clemente M., de la Fuente J., Fair T., Al Naib A., Gutierrez-Adan A., Roche J.F., Rizo D. & Lonergan**
50 **P. 2009.** Progesterone and conceptus elongation in cattle: a direct effect on the embryo or an indirect effect via the
51 endometrium? *Reproduction* 138(3):507-517.

- 1 **15 Cunha A.P., Guenther J.N., Maroney M.J., Giordano J.O., Nascimento A.B., Bas S., Ayres H.**
 2 **& Wiltbank**
 3 **M.C. 2008.** Effects of high vs. low progesterone concentrations during Ovsynch on double ovulation rate
 4 and pregnancies per AI in high producing dairy cows. *Journal of Dairy Science*. 91(Suppl 1): 246.
- 5 **16 Dawson F.L.M. 1954.** Progesterone in functional infertility of cattle. *Veterinary Records*. 66:324-326.
- 6 **17 Denicol A.C., Lopes Jr. G., Mendonça L.G.D., Rivera F.A., Guagnini F., Perez R.V., Lima J.R., Bruno R.G.S.,**
 7 **Santos J.E.P. & Chebel R.C. 2012.** Low progesterone
 8 concentration during the development of the first follicular wave reduces pregnancy per insemination of lactating
 9 dairy cow. *Journal of Dairy Science*. 95(4):1794-1806.
- 10 **18 De Silva A.W.M.V., Anderson G.W., Gwazdauskas F.C., McGilliard M.L. & Lineweaver J.A. 1981.** Inter-
 11 relationships with estrous behavior and conception in dairy cattle. *Journal of Dairy Science*. 64(12):2409-2418.
- 12 **19 Diaz F.J., Anderson L.E., Wu Y.L., Rabot A., Tsai S.J. & Wiltbank M.C. 2002.** Regulation of progesterone and
 13 prostaglandin F₂α production in the CL. *Molecular Cellular Endocrinology*. 191(1):65-80.
- 14 **20 Fischer-Tenhagen C., Thiele G., Heuwieser W. & Tenhagen B.A. 2010.** Efficacy of a treatment with hCG
 15 4 days after AI to reduce pregnancy losses in lactating dairy cows after synchronized ovulation. *Reproduc-*
 16 *tion in Domestic Animals*. 45(3):468-472.
- 17 **21 Forde N., Beltman M.E., Duffy G.B., Duffy P., Mehta J.P., O'Gaora P., Roche J.F., Lonergan P. & Crowe**
 18 **M.A. 2011.** Changes in the endometrial transcriptome during the bovine estrous cycle: effect of low circulating
 19 progesterone and consequences for conceptus elongation. *Biology of Reproduction*. 84(2):266-278.
- 20 **22 Funston R.N., Lipsey R.J., Geary T.W. & Roberts**
 21 **A.J. 2005.** Effect of administration of human chorionic gonadotropin after artificial insemination on concentra-
 22 tion of progesterone and conception rates in beef heifers. *Journal of Animal Science*. 83(6):1403-1405.
- 23 **23 Ghanem M.E., Nakao T., Nakatani K., Akita M. & Suzuki T. 2006.** Milk progesterone profile at and
 24 after artificial insemination in repeat breeding cows: effects on conception rate and embryonic death.
 25 *Reproduction in Domestic Animals*. 41(2):180-183.
- 26 **24 Gumen A., Guenther J.N. & Wiltbank M.C. 2003.** Follicular size and response to Ovsynch versus detection
 27 of estrus in anovular and ovular lactating dairy cows. *Journal of Dairy Science*. 86(10):3184-3194.
- 28 **25 Hanlon D.W., Davidson P.J., Hittmann A.R. & Joe A.K. 2005.** Supplementing previously treated anestrus
 29 dairy cows with progesterone does not increase first-service conception rate. *Theriogenology*. 63(1):239-245.
- 30 **26 Hanlon D.W., Jarratt G.M., Davidson J.P.J., Millar**
 31 **A.J. & Douglas V.L. 2005.** The effect of hCG admin-
 32 istration five days after insemination on the first service conception rate of anestrus dairy cows. *Theriogenology*.
 33 63(7): 1938-1945.
- 34 **27 Herlihy M.M., Giordano J.O., Souza A.H., Ayres H., Ferreira R.M., Keskin A., Nascimento A.B., Guenther**
 35 **J.N., Gaska J.M., Kacuba S.J., Crowe M.A., Butler**
 36 **S.T. & Wiltbank M.C. 2012.** Presynchronization with Double-Ovsynch improves fertility at first
 37 postpartum artificial insemination in lactating dairy cows. *Journal of Dairy Science*.
 38 95(12): 7003-7014.
- 39 **28 Herrick J.B. 1953.** Clinical observation of progesterone therapy in repeat breeding heifers. *Veterinary Medicine*.
 40 48: 489-490.
- 41 **29 Howard J.M., Manzo R., Dalton J.C., Frago F. & Ahmadzadeh A. 2006.** Conception rates and serum
 42 progesterone concentration in dairy cattle administered gonadotropin releasing hormone 5 days after
 43 artificial insemination. *Animal Reproduction Science*. 95(3-4): 224-233.
- 44 **30 Hunter R.H.F. 2005.** The Fallopian tubes in domestic mammals: how vital is their physiological activity? *Re-*
 45 *production, Nutrition and Development*. 45(3):281-290.
- 46 **31 Inskip E.K. 2004.** Preovulatory, postovulatory, and postmaternal recognition effects of concentrations
 47 of progesterone on embryonic survival in the cow. *Journal of Animal Science*. 82(E-Suppl):E24-39.

- 1 **32 Janson P.O., Damber J.E. & Axen C. 1981.** Luteal blood flow and progesterone secretion in pseudopregnant rabbit.
2 *Journal of Reproduction and Fertility.* 63(2):491-497.
- 3 **32 Kendall N.R., Flint A.P.F. & Mann G.E. 2009.** Incidence and treatment of inadequate postovulatory progesterone concentrations in repeat breeder cows. *Veterinary Journal.* 181(2):158-162.
- 5 **34 Larson S.F., Butler W.R. & Currie W.B. 1997.** Reduced fertility associated with low progesterone
6 post-breeding and increased milk urea nitrogen in lactating cows. *Journal of Dairy Science.* 80(7):1288-
7 1295.
- 8 **35 Larson S.F., Butler W.R. & Currie W.B. 2007.** Pregnancy rates in lactating dairy cattle following
9 supplementation of progesterone after artificial insemination. *Animal Reproduction Science.* 102(1-
10 2):172-179.
- 11 **36 Larson J.E., Krisher R.L. & Lamb G.C. 2011.** Effects of supplemental progesterone on the development, metabolism and blastocyst cell number of bovine embryos produced *in vitro*. *Reproduction, Fertility and Development.* 23(2): 311-318.
- 14 **37 Lemley C.O., Wilmoth T.A., Tager L.R., Krause K.M. & Wilson M.E. 2010.** Effect of a high corn starch diet on hepatic cytochrome P450 2C and 3A activity and progesterone half-life in dairy cows. *Journal of Dairy Science.* 93(3):1012-1021.
- 17 **38 Lonergan P., Woods A., Fair T., Carter F., Rizo D., Ward F., Quinn K. & Evans A. 2007.** Effect of embryo source and recipient progesterone environment on embryonic development in cattle. *Reproduction, Fertility and Development.* 19(7):861-868.
- 20 **39 Mann G.E. & Lamming G.E. 1999.** The influence of progesterone during early pregnancy in cattle. *Reproduction in Domestic Animals.* 34(3-4):269-274.
- 22 **40 Martins J.P.N., Policelli R.K., Neuder L.M., Raphael W. & Pursley J.R. 2011.** Effects of cloprostenol sodium at final prostaglandin F₂-alpha of Ovsynch on complete luteolysis and pregnancy per artificial insemination in lactating dairy cows. *Journal of Dairy Science.* 94(6): 2815-2824.
- 26 **41 McNeill R.E., Sreenan J.M., Diskin M.G., Cairns M.T., Fitzpatrick R., Smith T.J. & Morris D.G. 2006.** Effect of systemic progesterone concentration on the expression of progesterone-responsive genes in the bovine endometrium during the early luteal phase. *Reproduction, Fertility and Development.* 18(5):573-583.
- 30 **42 Moreira F., de la Sota R.L., Diaz T. & Thatcher W.W. 2000.** Effect of day of the estrous cycle at the initiation of a timed artificial insemination protocol on reproductive responses in dairy heifers. *Journal of Dairy Science.* 78(6): 1568-1576.
- 33 **43 Moreira F., Orlandi C., Risco C.A., Mattos R., Lopes F. & Thatcher W.W. 2001.** Effects of presynchronization and bovine somatotropin on pregnancy rates to a timed artificial insemination protocol in lactating dairy cows. *Journal of Dairy Science.* 84(7): 1646-1659.
- 36 **44 Morris D. & Diskin M. 2008.** Effect of progesterone on embryo survival. *Animal.* 2(8):1112-1119.
- 37 **45 Murray M. 1991.** Microsomal cytochrome-P450-dependent steroid metabolism in male sheep liver - Quantitative importance of 6-beta-hydroxylation and evidence for the involvement of a P450 from the IIA subfamily in the pathway. *Journal of Steroid Biochemistry Molecular Biology.* 38(5):611-619.
- 40 **46 Murray M. 1992.** Participation of the cytochrome P450 enzyme from the 2C subfamily in progesterone 21-hydroxylation in sheep liver. *Journal of Steroid Biochemistry Molecular Biology.* 43(6):591-593.
- 42 **47 Nascimento A.B., Souza A.H., Guenther J.N., Dalla Costa F.P., Sartori R. & Wiltbank M.C. 2012.** Effects of treatment with human chorionic gonadotrophin or intravaginal progesterone-releasing device after AI on circulating progesterone concentrations in lactating dairy cows. *Reproduction, Fertility and Development.* [in press].
- 46 **48 Nasser L.F., Sá Filho M.F., Reis E.L., Rezende C.R., Mappletoft R.J., Bo G.A. & Baruselli P.S. 2011.** Exogenous progesterone enhances ova and embryo quality following superstimulation of the first follicular wave in Nelore (*Bos indicus*) donors. *Theriogenology* 76(2):320-327.
- 49 **49 Niswender G.D., Juengel J.L., Silva P.J., Rollyson**

- 1 **M.K.&McIntushE.W.2000.**Mechanismscontrolling thefunctionandlifespanofthecorpusluteum.*Physiol-
2 Review.* 80(1):1-29.
- 3 **50 O’SheaJ.D.,RodgersR.J.&D’OcchioM.J.1989.**Cel- lularcompositionofthecycliccorpusluteumofthecow.
4 *JournalofReproductionandFertility.* 85(2):483-487.
- 5 **51 Parr R.A., Davis I.F., Miles M.A. &Squires T.J. 1993.** Liverblood-flowandmetabolic-clearancerateofprogester-
6 oneinsheep.*ResearchVeterinaryScience.*55(3):311-316.
- 7 **52 RibeiroE.S.,BisinottoR.S.,FavoretoM.G.,MartinsL.T.,CerriR.L.,SilvestreF.T.,Greco,L.F.,Thatcher
8 W.W. & Santos J.E. 2012.** Fertility in dairy cows fol- lowing presynchronization and administering
9 twice the luteolyticdoseofprostaglandinF2 α asoneortwoinjec- tionsinthe5-
10 daytimedartificialinseminationprotocol. *Theriogenology.* 78(2):273-284.
- 11 **53 RiveraF.A.,MendonçaL.G.D.,LopesG.,SantosJ.E.P., Perez R.V., Amstalden M., Correa-Calderon A. &
12 ChebelR.C.2011.**Reducedprogesteroneconcentration
13 duringgrowthofthefirstfollicularwaveaffectsembryoqualitybuthasnoeffectonembryosurvivalposttransfer
14 inlactatingdairy cows.*Reproduction.*141(3):333-342.
- 15 **54 Robinson N.A., Leslie K.E. &Walton J.S. 1989.** Ef- fect of treatment with progesterone on pregnancy
16 rate and plasma concentrations of progesterone in Holstein cows. *JournalofDairy Science.* 72(1):202-207.
- 17 **55 SangsritavongS.2002.**Studiesofsteroidmetabolismin dairycattle.90f.Madison,WI.(PhDDissertation-Dairy
18 Science) - University of Wisconsin,USA.
- 19 **56 SangsritavongS.,CombsD.K.,SartoriR.F.,Armen- tano L.E. &Wiltbank M.C. 2002.** High feed intake
20 increasesliverbloodflowandmetabolismofprogester- one and estradiol 17b in dairy cattle. *JournalofDairy
21 Science.* 85(11):2831-2842.
- 22 **57 Santos J.E.P., Thatcher W.W., Pool L. &Overton
23 M.W. 2001.** Effect of human chorionic gonadotropin, on luteal function and reproductive performance of
24 high-producing lactating Holstein dairy cows. *JournalofDairy Science.* 79(11): 2881-2894.
- 25 **58 Schmitt E.J.P., Diaz T., Barros C.M., delaSota R.L., Drost M., FredrikssonE.W., Staples
26 C.R.,Thorner
27 R.&ThatcherW.W.1996.**Differentialresponseofthe
28 lutealphaseandfertilityincattlefollowingovulationofthefirst-wavefolliclewithhumanchorionicgonadotro-
29 pin or an agonist of gonadotropin-releasing hormone. *Journalof Animal Science.* 74(8):1074-1083.
- 30 **59 Shams-Esfandabadi N., Shirazi A., MirshokraiP. &Bonyadian M. 2007.** Influence of hCG
31 administration after AI on conception rates and serum progesterone concentration in cattle.
32 *PakistanJournalofBiology Science.* 10(16):2709-2713.
- 33 **60 SilvaC.C.,GroomeN.P.&KnightP.G.1999.**Demon- stration of a suppressive effect of inhibinalpha-subunit
34 on the developmental competence of *in vitro* matured bovine oocytes. *JournalofReproductionandFertility.*
35 115(2): 381-388.
- 36 **61 Silva C.C. & Knight P.G. 2000.** Effects of androgens, progesterone and their antagonists on the
37 developmen- tal competence of *in vitro* matured oocytes. *JournalofReproductionandFertility.* 115(2):381-
38 388.
- 39 **62 Smith D.L., Stinefelt B.M., BlemingsK.P. &Wilson
40 M.E. 2006.** Diet-induced alterations in progesterone clearance appear to be mediated by insulin signaling
41 in hepatocytes. *Journalof Animal Science.* 84(5): 1102- 1109.
- 42 **63 Souza A.H., Ayres H., Ferreira R.M., Wiltbank
43 M.C. 2008.** A new presynchronization system (Dou- ble-Ovsynch) increases fertility at first postpartum
44 timed AI in lactating dairy cows. *Theriogenology.* 70(2): 208-215.
- 45 **64 Souza A.H., Gumen A., Silva E.P.B., Cunha A.P., Guenther J.N., Peto C.M., Caraviello D.Z. & Wilt-
46 bankM.C.2007.**Supplementationwithestradiol-17beta before the last gonadotropin-releasing hormone injection
47 of the Ovsynch protocol in lactating dairy cows. *JournalofDairy Science.* 90(10):4623-4634.
- 48 **65 SouzaA.H.,SilvaE.P.B.,CunhaA.P.,GumenA.,Ayres H., BrusveenD.J., Guenther J. N. &Wiltbank M.C.**

- 1 **2011.** Ultrasonographic evaluation of endometrial thickness near timed AI as a predictor of fertility in high-
2 producing dairy cows. *Theriogenology*. 75(4):722-733.
- 3 **66 Sreenan J.M. & Diskin M.G. 1983.** Early embryonic mortality in the cow - its relationship with progesterone
4 concentration. *Veterinary Records*. 112(22):517-521.
- 5 **67 Sterry R.A., Welle M.L. & Fricke P.M. 2006.** Treatment with gonadotropin-releasing hormone after first timed arti-
6 ficial insemination improves fertility in noncycling lactating dairy cows. *Journal of Dairy Science*. 89(11):4237-4245.
- 7 **68 Stevenson J.S., Portaluppi M.A., Tenhouse D.E., Lloyd A., Eborn D.R., Kacuba S. & DeJarnette J.M. 2007.**
8 Interventions after artificial insemination: conception rates, pregnancy survival, and ovarian response to gonadotropin-
9 releasing hormone, human chorionic gonadotropin, and progesterone. *Journal of Dairy Science*. 90(1):331-340.
- 10 **69 Stevenson J.S. & Pulley S.L. 2012.** Pregnancy per artificial insemination after presynchronizing estrous cycles with
11 the Presynch-10 protocol or prostaglandin F(2 α) injection followed by gonadotropin-releasing hormone
12 before Ovsynch-56 in 4 dairy herds of lactating dairy cows. *Journal of Dairy Science*. 95(11):6513-6522.
- 13 **70 Stevenson J.S., Pursley J.R., Garverick H.A., Fricke P.M., Kesler D.J., Ottobre J.S. & Wiltbank M.C.**
14 **2006.** Treatment of cycling and noncycling lactating dairy cows with progesterone during Ovsynch.
15 *Journal of Dairy Science*. 89(7): 2567-2578.
- 16 **71 Stevenson J.S., Tenhouse D.E., Krisher R.L., Lamb G.C., Larson J.E., Dahlen C.R.,**
17 **Pursley J.R., Bello N.M., Fricke P.M., Wiltbank M.C., Brusveen D.J., Burkhart M.,**
18 **Youngquist R.S. & Garverick H.A. 2008.** Detection of anovulation by heat mount detectors and
19 transrectal ultrasonography before treatment with progesterone in a timed insemination protocol.
20 *Journal of Dairy Science*. 91(7):2901-2915.
- 21 **72 Stormshak F., Inskip E.K., Lynn J.E., Pope A.L. & Casida L.E. 1963.** Progesterone levels in corpora lutea
22 and ovarian effluent blood of the ewe. *Journal of Animal Science*. 22(4):1021-1026.
- 23 **73 Stronge A.J. H., Sreenan J.M., Diskin M.G., Mee J.F., Kenny D.A. & Morris D.G. 2005.** Post-insemination milk
24 progesterone concentration and embryo survival in dairy cows. *Theriogenology*. 64(5):1212-1224.
- 25 **74 Villarroel A., Martino A., Bon Durant R.H., Deletang**
26 **F. & Sischo W.M. 2004.** Effect of post-insemination supplementation with PRID on pregnancy in repeat-
27 breeder Holstein cows. *Theriogenology*. 61(7-8):1513- 1520.
- 28 **75 Waldmann A., Reksen O., Landsverk K., Kommissrud E., Dahl E., Refsdal A. & Ropstad E. 2001.**
29 Progesterone concentrations in milk fat at first insemination - effects on non-return and repeat-
30 breeding. *Animal Reproduction Science*. 65(1-2):33-41.
- 31 **76 Walton J.S., Halbert G.W., Robinson N.A. & Leslie K.E. 1990.** Effects of progesterone and hu-
32 man chorionic-gonadotropin administration 5 days postinsemination on plasma and milk
33 concentrations of progesterone and pregnancy rates of normal and repeat breeder dairy cows.
34 *Canadian Journal of Veterinary Research - Revue Canadienne De Recherche Veterinaire*. 54(3):305-
35 308.
- 36 **77 Willard S., Gandy S., Bowers S., Graves K., Elias**
37 **A. & Whisnant C. 2003.** The effects of GnRH administration postinsemination on serum concentrations
38 of progesterone and pregnancy rates in dairy cattle exposed to mild summer heat stress. *Theriogenology*.
39 59(8):1799-1810.
- 40 **78 Wiltbank M.C., Carvalho P.D., Keskin A., Hackbart K.S., Meschiatti M.A., Bastos**
41 **M.R., Guenther J.N., Nascimento A.B., Herlihy M.M., Amundson**
42 **M.C. & Souza A.H. 2011.** Effect of progesterone concentration during follicle development on
43 subsequent ovulation, fertilization, and early embryo development in lactating dairy cows.
44 *Biology of Reproduction*. 85: 685.
- 45 **79 Wiltbank J.N., Hawk H.W., Kidder H.E., Black W.G., Ulberg L.C. & Casida L.E. 1956.** Effect of progesterone
46 therapy on embryo survival in cows of lowered fertility. *Journal of Dairy Science*. 39(4):456-461.
- 47 **80 Wiltbank M., Lopez H., Sartori R., Sangsritavong S. & Gumen A. 2006.** Changes in reproductive physiology
48 of lactating dairy cows due to elevated steroid metabolism. *Theriogenology*. 65(1):17-29.
- 49
50

ANEXO B*European Neurology****Title of Research Article***

First Name(s) Surname¹, First Name(s) Surname¹, First Name(s) Surname^{2*}, First Name(s)
Surname³, First Name(s) Surname¹

¹ Institute Name, Department, University/Hospital, City, (State,) Country

² Institute Name, Department, University/Hospital, City, (State,) Country

³ Institute Name, Department, University/Hospital, City, (State,) Country

Short Title: to be used as running head

*Corresponding Author

Full name

Institute

Department

University/Hospital

Street Name & Number

City, State, Postal code, Country

Tel:

Fax:

E-mail:

Keywords: Please provide 3–5 keywords related to your manuscript

1 **1. Abstract**

2 The abstract should summarize the main points and reflect the content of an article. It should be
3 written in a clear and simple way and be structured using the following subheadings: Background,
4 Objectives, Method, Results, and Conclusions. Abbreviations used in the main text may be introduced
5 and used. Use neither bibliographic references nor references to figures or tables in the Abstract.

6
7 For the accepted length (word count), if applicable, or journal-specific variations, consult the specific
8 Author Guidelines.

9 **2. Introduction**

10 The Introduction should provide a summary of the background to the relevant field of research and the
11 specific problems addressed and should state the hypotheses being explored as well as the main
12 goal(s) of the study. Conclusions or findings should not appear in the Introduction.

13 **3. Materials and Methods**

14 The Materials and Methods section should clearly list all inclusion and exclusion criteria, methods of
15 research, and variables evaluated and should state how outcomes were assessed. All terms should be
16 adequately defined and statistical information should be sufficiently detailed so that a study can be
17 repeated.

18 **4. Results**

19 The Results section should describe the most important findings of the study, analysis, or experiment.
20 The most important results should be indicated, and relevant trends and patterns should be described.

21 **5. Discussion/Conclusion**

22 The Discussion/Conclusion should provide an evaluation of the results. There should be a clear
23 discussion of the implications, significance, and novelty of the results presented and whether the data
24 support or contradict previous studies.

26 **6. Appendix**

27 Appendices may contain complementary information that was not integrated into the main text (tables,
28 figures, and/or formulas). They may include references, which should be listed in the general reference
29 list of the manuscript. However, tables and figures should be numbered separately.

30 **7. Supplementary Material**

31 Supplementary Material directly relevant but not essential to the conclusions of the paper may be
32 submitted in separate files. Further information on Supplementary Material can be found in the
33 Guidelines for Authors.

34 **8. Statements**

35 All papers must contain the following statements after the main body of the text and before the reference list:

36 **8.1. Acknowledgement**

37 In the Acknowledgement section, authors must include individuals and organizations that have made
38 substantive contributions to the research or the manuscript. The exception is where funding was provided,

1 which should be included in Funding Sources. Please refer to the Guidelines issued by the [ICMJE](#) to determine
2 non-author contributors that should be included in the Acknowledgement section.

3 8.2. Statement of Ethics

4 **Karger Publishers is committed to publishing research that adheres to the highest ethical standards and**
5 **expects research to comply with the appropriate guidelines for human studies¹ and animal welfare**
6 **regulations². Copies of these guidelines and policy statements must be available for review by the editors if**
7 **necessary.**

8 The Statement of Ethics should be located after the Acknowledgement section in the manuscript and state, as
9 appropriate, that:

- 10 • Subjects (or their parents or guardians) have given their written informed consent.
- 11 • The study protocol has been approved by the research institute’s committee on human research.
- 12 • Animal experiments conform to internationally accepted standards and have been approved by the
13 appropriate institutional review body.

14 If the paper is not directly related to human or animal research, please include the statement “The authors have no
15 ethical conflicts to disclose.”

17 8.3. Disclosure Statement

18 Any financial interests (stocks, patents, employment, honoraria, or royalties) or nonfinancial relationships
19 (political, personal, or professional) that may be interpreted as having influenced the writing of the
20 manuscript must be declared in the Disclosure Statement.

21 If there is no conflict of interest, please state “The authors have no conflicts of interest to declare.”

22 8.4. Funding Sources

23 Authors must give full details about the funding of any research relevant to their study, including
24 sponsor names and explanations of the roles of these sources in the preparation of data or the
25 manuscript.

¹ Manuscripts reporting studies on human subjects should include evidence that the research was conducted ethically in accordance with the [World Medical Association Declaration of Helsinki](#). All patients should be identified by numbers or aliases, not by their real names. For clinical trials, registration in a public trials registry before or at the time of first patient enrolment is a condition of consideration for publication. The trial registration number must be provided upon submission at the end of the manuscript.

² Manuscripts reporting studies on animal subjects are encouraged to comply with the [Animal Research: Reporting of in vivo Experiments](#) (ARRIVE) guidelines, developed by the [National Centre for the Replacement, Refinement and Reduction of Animals in Research](#) (NC3Rs). The name of the Institutional Animal Care and Use Committee (IACUC) or equivalent ethics committee(s), as well as relevant permit numbers, must be provided upon submission at the end of the manuscript.

8.5. Author Contributions

In the Author Contributions section, a short statement detailing the contributions of each person named as an author should be included. If an author is removed from or added to the listed authors after submission, an explanation and a signed statement of agreement confirming the requested change are required from all the initially listed authors and from the author to be removed or added.

Contributors to the paper who do not fulfil the ICMJE Criteria for Authorship should be credited in the Acknowledgement section.

9. References (Numerical)

The reference list should include only those publications which are cited in the text, arranged numerically in the order in which they are cited. Material submitted for publication but not yet accepted should be referred to as “unpublished data” and should not be included in the reference list. The author’s surname should be followed by their initials with no punctuation other than a comma to separate individual authors. Preferably cite all authors (if not possible include at least 6 authors followed by “et al.”). More information on good referencing practice, as well as further examples, can be found in The National Library of Medicine Style Guide for Authors.

Examples

Papers published in journals:

Sawant KV, Xu R, Cox R, Hawkins H, Sbrana E, Kolli D, et al. Chemokine CXCL1-mediated neutrophil trafficking in the lung: role of CXCR2 activation. *J Innate Immun.* 2015 Jul;6(7):647–58.

Journal names should be abbreviated according to the Index Medicus.

Papers published only with DOI number:

Chen C, Hu Z. ApoE polymorphisms and the risk of different subtypes of stroke in the Chinese population: a comprehensive meta-analysis. *Cerebrovasc Dis.* DOI: 10.1159/000442678.

Monographs:

Matthews DE, Farewell VT. *Using and understanding medical statistics.* 5th ed, revised. Basel: Karger; 2015.

Edited Books:

Cohen SR, Gardner TW. Diabetic retinopathy and diabetic macular edema. In: Nguyen QD, Rodrigues EB, Farah ME, Mieler WF, Do DV, editors. *Retinal pharmacotherapeutics.* Dev Ophthalmol. Basel: Karger; 2016. Vol. 55; p. 137–46.

Websites:

Karger Publishers [Internet]. Basel: *Transforming Vesalius: The 16th-Century Scientific Revolution Brought to Life for the 21st Century* [cited 2013 Feb 4]. Available from: <http://www.vesaliusfabrica.com/en/new-fabrica.html>.

10. Figure Legends

Fig. 1. Legend text.

Fig. 2. Legend text.

Please note that the figures themselves and all tables should be uploaded separately. They do not constitute a part of the manuscript file.

ANEXO C



COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS

OF. CIRC. CEUA Nº 109/2018

Londrina, 28 de Junho de 2018.

Prezado (a) professor (a)

Certificamos que o projeto intitulado: "Monitoração não invasiva da pressão intracraniana em cães submetidos à mielografia" Protocolo CEUA nº 10052.2018.88, sob a responsabilidade de Mônica Vicky Bahr Arias, que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem) para fins de pesquisa científica, encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA) e foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Estadual de Londrina (CEUA/Uel) em 26/06/2018.

O objetivo é aproveitar a mielografia realizada na rotina para atendimento neurológico do Hospital Veterinário da UEL para também mensurar a pressão intracraniana de forma não invasiva, comparando a mesma com a Pressão aferida no espaço subaracnóide, para validar o uso do aparelho Braincare® na espécie canina, com metodologia semelhante à aplicada em ratos. GI: 2

Vigência do Projeto	01/07/2018 a 31/07/2021
Espécie/linhagem	Cão
Nº de animais	20
Peso/Idade	2 a 50kg - variada
Sexo	Machos e Fêmeas
Origem	Hospital Veterinário da UEL
Amostras a serem coletadas	Sangue, urina, Líquido cerebrospinal

Cumprе orientar que caso pretendam-se quaisquer alterações no protocolo experimental aprovado, deve-se submeter o novo protocolo à apreciação da CEUA/Uel anteriormente à execução das modificações.

Coloco-me à disposição para quaisquer esclarecimentos que se fizerem necessários. Sem mais para o momento, subscrevo, cordialmente.

Maria Fernanda R. Graciano
 Profa. Dra. Maria Fernanda Rodrigues Graciano
 Coordenadora da CEUA/Uel

Ilmo.(a) Sr.(a)
 Prof. (a) Dr. (a) Mônica Vicky Bahr Arias
 Responsável pelo projeto
 Departamento Clínicas Veterinárias CCA
 C/C para a Chefia do Depto do CCA
 C/C para a Direção do CCA

ANEXO D

COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS

OF. CIRC. CEUA Nº 199/2015

Londrina, 08 de Outubro de 2015.

Prezada Pesquisadora,

Certificamos que o projeto intitulado "Monitoração não invasiva da pressão intracraniana em cães e gatos com trauma cranioencefálico", protocolo CEUA nº 15257.2015.66, sob a responsabilidade de **Mônica Vicky Bahr Arias**, que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica (ou ensino), encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), foi **aprovado** pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Estadual de Londrina (CEUA/UUEL), em reunião realizada em **22/09/2015**.

O projeto tem como objetivo verificar a eficácia da monitoração da pressão intracraniana (PIC) em cães e gatos atendidos com trauma cranioencefálico no Hospital Veterinário da UEL (HV-UEL) utilizando um dispositivo não invasivo. Para isso serão avaliados cães e gatos com traumatismo cranioencefálico atendidos no HV. O tratamento inicial será padronizado e instituído de acordo com a gravidade do caso e presença de lesões concomitantes. Será utilizada a escala de coma de Glasgow para avaliação inicial e subsequente do paciente. Além disso serão realizados: estabelecimento de via aérea patente; fluidoterapia; controle da dor; oxigenioterapia; elevação da cabeça do animal a 30°; uso de anticonvulsivantes, diuréticos e barbitúrcios; identificação e tratamento de lesões concomitantes; utilização do dispositivo não invasivo para monitoração da PIC, o aparelho é utilizado colocando-se um sensor em contato com o crânio. Nos animais que apresentarem hipertensão craniana diagnosticada pelo aparelho e que não responderem ao tratamento médico convencional, será realizada a craniotomia descompressiva.

Vigência do Projeto	15/09/2015 a 30/12/2016
Espécie/linhagem	Cães e Gatos
Nº de animais	20 cães e 20 gatos
Peso/Idade	Variáveis
Sexo	Variáveis
Origem	Hospital Veterinário da UEL
Amostras a serem coletadas	Sangue

Cumpra orientar que caso pretendam-se quaisquer alterações no protocolo experimental aprovado, deve-se submeter o novo protocolo à apreciação da CEUA/UUEL anteriormente à execução das modificações.

Coloco-me à disposição para quaisquer esclarecimentos que se fizerem necessária. Sem mais para o momento, subscrevo, cordialmente,

Waldiceu Ap. Verri Júnior
 Prof. Dr. Waldiceu Aparecido Verri Júnior
 Coordenador da CEUA/UUEL

Ilma. Sra.

Profa. Dra. Mônica Vicky Bahr Arias

Coordenadora do Projeto

Departamento de Clínicas Veterinárias / Centro de Ciências Agrárias

Com cópia para André Junior da Conceição (Chefe da DP-IC/PROPPG), Diretor(a) do Hospital Veterinário da UEL, Chefe do Departamento de Clínicas Veterinárias e Diretor(a) do Centro de Ciências Agrárias