

UNIVERSIDADE DE TRÁS-OS-MONTES E ALTO DOURO

Acidentes Vasculares Cerebrais

Estudo retrospectivo em enfartes cerebrais isquémicos em cães

Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina Veterinária

Maria Teresa dos Reis Fernandes

Orientador: Professor Doutor Artur Severo Proença Varejão

Coorientador: Dr. João Carlos Gil da Silva Ribeiro



Vila Real, 2017

UNIVERSIDADE DE TRÁS-OS-MONTES E ALTO DOURO

Acidentes Vasculares Cerebrais

Estudo retrospectivo em enfartes cerebrais isquémicos em cães

Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina Veterinária

Maria Teresa dos Reis Fernandes

Orientador: Professor Doutor Artur Severo Proença Varejão

Coorientador: Dr. João Carlos Gil da Silva Ribeiro

Composição do Júri:

Professora Doutora Maria da Conceição Medeiros de Castro Fontes

Professor Doutor Mário Manuel Dinis Ginja

Professora Doutora Justina Maria Prada Oliveira

Professor Doutor Artur Severo Proença Varejão



Vila Real, 2017

“The important thing is to never stop questioning”

Albert Einstein

O conteúdo deste trabalho é da exclusiva responsabilidade do autor.

Agradecimentos

Agradeço ao meu orientador, por ter tornado as aulas de neurologia tão cativantes e assim ter fomentado o meu interesse nesta área. Também por ter esclarecido todas as minhas dúvidas, com toda a disponibilidade

Ao meu coorientador, por me ter recebido no seu espaço de trabalho, por me ter transmitido informações novas e por ter disponibilizado os dados que precisava para desenvolver o meu estudo.

Aos meus pais, que sempre me apoiaram em todos os momentos da minha vida e que sempre se preocuparam em dar-me a melhor educação possível.

À minha irmã, que também como veterinária, me transmitiu vários conhecimentos da área e por toda a ajuda durante esta etapa da minha vida.

À Tita e à Bia que sempre estiveram presentes desde que era pequenina.

Ao Dr. António Vale e Dra. Margarida Vale por me deixarem acompanhar o seu trabalho.

À Inês, uma grande amiga e companheira de aventuras.

Às minhas colegas de estágio, por todos os momentos divertidos que passamos e em especial à enfermeira Sílvia.

Por fim, agradeço aos meus cães, principalmente à Piba e ao Tobias, por terem sido uma grande companhia em Vila Real e se deixarem servir de cobaias no meu percurso para me tornar Médica Veterinária.

Resumo

O historial clínico de 17 cães com sinais neurológicos de apresentação aguda não progressiva, sugestiva de enfarte cerebral, e que realizaram ressonância magnética na clínica veterinária Referência Veterinária, foi revisto. Todos eles dispunham de exame físico e neurológico, hemograma completo, bioquímica hepática e renal e ressonância magnética do neurocrânio com sequências ponderação T1 (T1W) pré e pós-contraste, ponderação T2 (T2W) e *Fluid-Attenuated Inversion Recovery* (FLAIR) em plano dorsal, transversal e sagital. Outras informações foram recolhidas pelo contacto direto com os centros de atendimento médico-veterinário que referenciaram os animais, nomeadamente exames complementares para pesquisa de doenças concorrentes e a sua evolução. Os Acidentes Vasculares Cerebrais (AVC) foram classificados como isquémicos ou hemorrágicos, quanto ao tipo (territorial ou lacunar) e localização anatómica (telencéfalo (5/17), cerebelo (4/17), tálamo (2/17), tronco cerebral (3/17) e múltiplos (3/17)) e território vascular. Os enfartes do telencéfalo ocorreram no território vascular da artéria cerebral média, do cerebelo na artéria cerebelar rostral e do tálamo e mesencéfalo nas artérias perfurantes. Todos os AVC eram isquémicos pálidos, hipointensos em T1W e hiperintensos em T2W e FLAIR. Em média, o tempo entre o início dos sinais clínicos e a realização da ressonância magnética foi de 12.9 dias. Destes, apenas um não apresentava intensificação após contraste e os restantes a intensificação era leve na periferia da lesão, mesmo naqueles em que os proprietários indicaram só aperceberem dos défices neurológicos há menos de 3 dias. Dois tinham adicionalmente lesões encefálicas compatíveis com enfartes cerebrais antigos e três otite média. Os sinais clínicos foram compatíveis com as áreas afetadas, mas também associados a défices persistentes de enfartes antigos e por otites médias. Mais de metade tinha doenças concorrentes, alguns diversas simultaneamente, sendo hipotireoidismo (5/17), hiperadrenocorticism (2/17) e mastocitomas (2/17) as mais encontradas. Nove faleceram, mas 6 devido à doença concorrente e apenas 3 por não melhoria dos défices neurológicos ou suspeita de novos AVC, com confirmação histológica em 3/2. Nestes as causas foram aterosclerose e êmbolos neoplásicos (tumor primário de origem mesenquimatoso). Dos 8 que sobreviveram 2 recuperaram totalmente e 6 evoluíram favoravelmente, permanecendo com alguns sinais neurológicos como convulsões, cabeça inclinada e hipermetria. O prognóstico de AVC foi, em geral favorável, indo de encontro à restante literatura. Relativamente à região afetada, a maioria dos estudos indicam o cerebelo como a área mais frequente, não se concluindo aqui o mesmo, eventualmente pela reduzida dimensão da amostra.

Palavras chave: ressonância magnética; cão; enfarte cerebral isquémico; doenças concorrentes

Abstract

Medical records of 17 dogs with acute non-progressive neurological dysfunctions, suggestive of cerebral infarction, including magnetic resonance imaging (MRI) performed at the veterinary clinic Referência Veterinária, were reviewed. All of them had physical and neurological examinations, complete blood count, liver and renal biochemistry and MRI of the neurocranium with pre and post-contrast T1-weighted (T1WI), T2-weighted (T2WI) and Fluid-Attenuated Inversion Recovery (FLAIR) in dorsal, transverse and sagittal image planes. Other information was collected by direct contacts with the clinics referring the animals, namely complementary tests for research of concurrent diseases and the evolution of post presumptive diagnosis. The strokes were classified as ischaemic or haemorrhagic (territorial or lacunar), according to the anatomic location (telencephalon (5/17), cerebellum (4/17), thalamus (2/17), brainstem (3/17) and multiple (3/17)) and vascular territory. The telencephalon infarcts were within the vascular territory of the middle cerebral artery, the cerebellum on the rostral cerebellar artery and the thalamus and midbrain on the perforating arteries. All strokes were ischemic non-haemorrhagic, hypointense on T1WI and hyperintense on T2WI and FLAIR. On average, the time between the onset of the clinical signs and the performance of MRI was 12.9 days. Of these, only one did not show contrast uptake, and on the other dogs the uptake was mild at the periphery of the lesion, even in those where the owners only perceived neurological deficits in less than 3 days. Additionally, two animals had brain lesions compatible with old cerebral infarcts and three had concurrent otitis media. The clinical signs were compatible with the affected areas, but also related with persistent deficits of old infarcts and otitis media. More than half had concurrent diseases, some of them with more than one, being hypothyroidism (5/17), hyperadrenocorticism (2/17), and mastocytomas (2/17) the most frequently found. Nine died, but 6 due to the severity of concurrent diseases and only 3 for lack of improvement of their neurological deficits or suspicion of new strokes. 2/3 were histologically confirmed. In these cases, the causes of the strokes were atherosclerosis and neoplastic emboli (primary tumour with mesenchimal origin). Of the 8 that survived 2 recovered completely and 6 evolved favourably, remaining with some neurological signs like convulsions, head tilt and hypermetric gait. The prognosis of stroke was, in general, favourable, and according to the literature. Regarding the affected region, most of the studies indicated the cerebellum as the most frequent anatomic site, a result which was not confirmed in this thesis, possibly due to the small sample size.

Key words: magnetic resonance imaging; dog; ischaemic cerebrovascular accident; concurrent diseases.

Índice Geral

Agradecimentos	iii
Resumo	iv
Lista de abreviaturas e acrónimos	xi
CAPÍTULO I – REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	1
1. Introdução.....	1
2. Vascularização Cerebral	1
3. Acidente Vascular Cerebral	3
3.1 Enfarte Isquémico	4
3.2 AVC Hemorrágico.....	7
4. Fatores de Risco.....	9
5. Sinais Clínicos e Predisposição	11
6. Diagnóstico.....	12
6.1 Diagnóstico laboratorial.....	13
6.2 Diagnóstico imagiológico	13
6.2.1 Tomografia Computorizada	13
6.2.2 Ressonância Magnética	14
6.2.3 Angiografia Cerebral.....	19
6.2.4 Outros Estudos Imagiológicos	20
6.3 Diagnóstico Histopatológico	20
7. Tratamento	22
8. Prognóstico.....	25
CAPÍTULO II – ESTUDO RETROSPETIVO	27
1. Objetivo	27
2. Materiais e Métodos	27
3. Resultados	28

CAPÍTULO III –DISCUSSÃO E CONCLUSÃO	37
CAPÍTULO IV – BIBLIOGRAFIA	43

Índices de Figuras

Figura 1- Representação das principais artérias cerebrais Adaptado de (Smith, 1999)	2
Figura 2 –Na imagem à esquerda observa-se no lobo frontal esquerdo uma área hiperdensa (cabeça da seta) que causa efeito massa para a direita (AVC hemorrágico) e uma área hipodensa (seta) que rodeia a lesão (edema). TC da direita apresenta área triangular hipodensa na área vascularizada pela artéria cerebelar rostral (seta), compatível com enfarte isquêmico do hemisfério cerebelar direito. Adaptado de (Paul, et al., 2010).	14
Figura 3 – Sequência FLAIR com anulação do sinal de LCR. Ao nível da cabeça do núcleo caudado, na zona suprida pelas artérias estriadas, há uma área hiperintensa (seta) compatível com um enfarte isquêmico do telencéfalo. Adaptado de (Garosi, et al., 2006).....	15
Figura 4 - Enfarte isquêmico territorial de forma triangular (seta) na região suprida pela artéria cerebelar rostral esquerda. É hipointenso em T1W (A), com ligeiro ganho de sinal após contraste na periferia (cabeça da seta) após administração de gadolínio em TIW (B) e hiperintensidade em T2W (C). Adaptado de (Wessmann, et al., 2009).	16
Figura 5 – Em ambas as sequências é identificada uma lesão no cerebelo direito de forma triangular na região suprida pela artéria cerebelar direita. A imagem da esquerda é um estudo DWI, demonstrando hiperintensidade da lesão. Na da direita, sequência ADC, a lesão é hipointensa, permitindo suspeitar de um enfarte cerebelar isquêmico. Adaptado de (Garosi, et al., 2006).	17
Figura 6 - AVC hemorrágico agudo no lobo parietal direito. Nas sequências T1W (A), T2W (B), FLAIR (C) e GRE (D) é observada uma área circular hipointensa com efeito massa, havendo áreas hiperintensas em B e C compatíveis com edema. Adaptado de (An, et al., 2015).	18
Figura 7 - Cartografia normal da cabeça do cão. Aquisição ventral de CE-MRA (à esquerda) e TOF (à direita). 1. A. carótida comum; 2. A. carótida externa; 3. A. carótida interna; 4. A. occipital; 5. A. cerebral rostral; 6. Ramo da a. cerebral média; 7. A. cerebral	

caudal; 8. A. basilar; 9. Círculo arterioso; 10. Círculo arterioso espinhal; 11. A. comunicante caudal; 12. A. cerebelar rostral; 14. A. vertebral; 15. A. espinhal ventral; 16. Ramo espinhal da a. vertebral; 18. A. cerebrospinal; 19. A. temporal superficial; 20. A. maxilar; 21. A. lingual; 22. A. facial; 23. A. alveolar inferior; 24. A. oftálmica externa; 26. A. infraorbitária; 27. A. palatina descendente; 47. Dorsum sellae. Adaptado de (Jacqmot, et al., 2011).....	19
Figura 8 - Plano dorsal e transversal (esquerdo e direito, respetivamente) de angiografia por RM TOF. Em ambas as imagens é verificada ausência de fluxo de sangue na artéria cerebral média direita, círculo arterioso ipsilateral e artéria cerebral interna (setas). Adaptado de (Kang, et al., 2009b).....	20
Figura 9 - À esquerda, neurónios necrosados (setas) com picnose nuclear, citoplasma eosinofílico e cariólise (coloração hematoxilina e eosina (H&E), magnificação 400x); à direita há perda de coesão tecidual, infiltração por leucócitos, congestão de pequenos vasos sanguíneos (cabeça de setas) e proliferação angioblástica (coloração H&E, magnificação 100x). Adaptado de (Kang, et al., 2007).	21
Figura 10 - Na imagem da esquerda observa-se microscopicamente áreas cavitárias com inúmeros macrófagos e eritrócitos (coloração H&E, magnificação 400x). Na imagem da direita com coloração Azul da Prússia, identificam-se macrófagos com inclusões de hemossiderina (magnificação 200x). Adaptado de (An, et al., 2015).	21
Figura 11 - Frequência de enfartes cerebrais isquémicos de acordo com a localização.	30
Figura 12 - Imagens de RM do cão 17. Sequências T1W, T1W pós-contraste, T2W transversais e FLAIR dorsal, respetivamente da esquerda para a direita. Lesão (setas) hiperintensa em T2W e FLAIR que afeta as regiões frontal, parietal e parte da temporal do hemisfério cerebral esquerdo. Não se deteta efeito de massa, e a substância cinzenta parece mais afetada que a branca. Nota-se muito ténue intensificação pós-contraste.	31
Figura 13 - RM do cão 10. Sequências transversais T1W e T2W e dorsal FLAIR, respetivamente da esquerda (esq.) para a direita (dta.). Observa-se uma lesão (setas) que afeta o hemisfério cerebelar direito rostralmente que respeita a linha média sem a ultrapassar, e sem causar efeito de massa. Ela é hiperintensa em T2W e FLAIR, iso a hipointensa em T1W.	31

Figura 14 - RM do cão 2, com sequências transversais T1W, T1W pós- contraste e T2W da esquerda para a direita, respetivamente. Observa-se uma pequena área (1x3 mm) – setas -hiperintensa em T2W localizada no tegmento mesencefálico, na sua porção caudal (transição com a protuberância). Esta área é iso a hipointensa em T1W, não causando efeito de massa, nem intensificando significativamente após contraste.	32
Figura 15 - Imagens de RM do cão 16. Sequências T1W, T1W pós-contraste, T2W transversais e FLAIR dorsal, respetivamente da esquerda para a direita. Lesão focal hiperintensa em T2W e FLAIR, isointensa em T1, localizada no tálamo dorso-rostro-medial esquerdo. Muito ténue ganho de sinal pós-contraste na periferia.	32
Figura 16 - Sequências T2W transversais do cão 9. Da esquerda para a direita identifica-se os múltiplos enfartes cerebrais, hiperintensos em T2W, sofridos no tálamo esquerdo ventromedial, tronco cerebral esquerdo e porção rostral do hemisfério cerebelar esquerdo, respetivamente.	33
Figura 17 - Sequência T2W em plano transversal do cão 8, com área cavitária (seta) de periferia hiperintensa e central hipointensa correspondente a um enfarte cerebral antigo no hemisfério cerebral direito e uma área triangular hiperintensa no hemisfério cerebelar esquerdo (cabeça de seta) – enfarte recente (A). B, C e D são sequências transversais em T2W e T1W, e dorsal FLAIR, respetivamente. Estas imagens de RM do cão 12 mostram um dos enfartes antigos (setas) – lateral ao núcleo caudado direito -, hiperintenso em T2W e hipointenso em T1W e FLAIR.	33
Figura 18 - Na fotografia observa-se descoloração da artéria cerebral média (seta).	34

Índice de Tabelas

Tabela 1 – Circulação sanguínea arterial do cérebro e a respetiva distribuição. Adaptado de (Garosi, et al., 2006).	3
Tabela 2 – Classificação do enfarte isquémico Adaptado de (Wessmann, et al., 2009).	6
Tabela 3 – Classificação de AVC hemorrágico. Adaptado de (Wessmann, et al., 2009).	8
Tabela 4 – Sinais clínicos associados a enfarte de diversas regiões cerebrais. Adaptado de (Sean M. Hillock et al., 2006; Rita Gonçalves et al., 2011).	11
Tabela 5 – Intensidade de sinal esperada nas sequências T1W, T2W e FLAIR, nas diferentes fases de um AVC hemorrágico. Fase hiperaguda (menos de 24 horas), aguda (1 a 3 dias), subaguda (4 a 14 dias) e crónica (mais de 2 semanas).	28

Tabela 6 - Descrição da raça, idade, tempo entre o início dos sinais clínicos e a RM (t), ganho de sinal após contraste (GS), tipo de enfarte, localização, território vascular e sinais clínicos de cada cão.....	29
Tabela 7 – Raças de cães com enfartes cerebrais isquêmicos incluídos no estudo.....	30
Tabela 8 - Descrição, para cada cão incluído no estudo, das doenças concorrentes e evolução após o enfarte.....	35
Tabela 9 - Doenças concorrentes identificadas	35

Lista de abreviaturas e acrónimos

ACTH – Hormona Adrenocorticotrópica
ADC – *Apparent Diffusion Coefficient*
AIT – Ataque Isquémico Transitório
ATP – Adenosil trifosfato
AVC – Acidente Vascular Cerebral
BID – *bis in die* (duas vezes por dia)
CE-MRA – *Contrast- Enhanced Magnetic Resonance Angiography*
CID – Coagulação Intravascular Disseminada
Dta. - Direita
DWI – *Diffusion-weighted Imaging*
ECG – Eletrocardiograma
Esq. - Esquerda
Fig. – Figura
FLAIR – *Fluid-Attenuated Inversion Recovery*
GRE – *Gradient Echo*
GS – Ganho de sinal após contraste
H&E – Hematoxilina Eosina
IRA- Insuficiência Renal Aguda
IRC – Insuficiência Renal Crónica
LCR – Líquido Cefalorraquidiano

LDL – Lipoproteína de Baixa Densidade
PDFs – Produtos da Degradação da Fibrina
PIC – Pressão Intracraniana
PPC – Pressão de Perfusão Cerebral
RM – Ressonância Magnética
SID - *semel in die* (uma vez por dia)
SNC – Sistema Nervoso Central
SNP – Sistema Nervoso Periférico
SNS – Sistema Nervoso Simpático
t - Tempo
T - Tesla
T1W – Imagem Ponderação T1
T2W – Imagem Ponderação T2
TC – Tomografia Computorizada
TOF MRA – *Time-of-flight Magnetic Resonance Angiography*
TP – Tempo de Protrombina
TSH – Hormona Estimulante da Tireoide
TT – Tempo de Trombina
TTPA – Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada
UH - Unidade de Hounsfield

CAPÍTULO I – REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1. Introdução

Esta dissertação de mestrado, foi realizada no âmbito do estágio curricular de 6º ano de Medicina Veterinária da Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro.

Durante os 4 meses que estagiei na clínica veterinária Referência Veterinária acompanhei casos clínicos da especialidade de neurologia e a realização de ressonâncias magnéticas. Com base na análise da base de dados da clínica, desenvolvi especial interesse pelo tema de enfartes cerebrais em cães, por considerar que ainda não se encontra totalmente descortinado na medicina veterinária comparativamente com a medicina humana. Assim, revi a literatura existente e resumi-a, dando maior relevo ao diagnóstico por ressonância magnética, já que foi o método de diagnóstico a que mais se recorreu no meu local de estágio, dada a elevada capacidade de diferenciação dos tecidos moles e deteção das suas alterações. Assim, no primeiro capítulo comprometi-me a condensar a bibliografia encontrada, desde a vascularização cerebral, tipos e mecanismos de desenvolvimento de enfartes cerebrais, sinais clínicos, predisposição, fatores de risco, métodos de diagnóstico, tratamento e prognóstico. Por fim, no 2º capítulo realizei um estudo com 17 cães selecionados com base nos métodos por mim estabelecidos e devidamente suportados na literatura. Analisei cada caso clínico com base na apresentação neurológica, ressonância magnética, restantes exames complementares e evolução, de modo a, com base na literatura analisada, comparar os resultados e conclusões, nomeadamente quanto aos sinais clínicos associados às regiões anatómicas cerebrais afetadas, territórios vasculares mais frequentes em cada área anatómica, doenças concorrentes mais comuns, evolução e prognóstico. No 3º capítulo discuti os resultados, chegando a conclusões iguais à literatura, mas também contrários a esta. Adicionalmente, explanei as minhas dificuldades na realização deste estudo e as condições ideais que considere serem as melhores para um estudo retrospectivo como este.

2. Vascularização Cerebral

A vascularização cerebral (Fig.1) tem origem num par de artérias carótidas internas e na artéria basilar que anastomosam, via artérias comunicantes caudais, formando o círculo arterial cerebral, também denominado círculo de Willis, na base do cérebro (Hillock, et al., 2006). A partir do círculo arterial surgem as artérias cerebrais rostrais, média e caudal, e as artérias cerebelares rostrais (ramos da artéria carótida interna) (Tidwell, et al., 2011). As artérias cerebelares caudais são ramo da artéria basilar, não fazendo parte do círculo arterial.

As artérias cerebrais irrigam o cérebro, o diencefalo e o tronco cerebral, e a artéria cerebelar rostral a porção rostral do cerebelo. A artéria basilar, antes de originar o círculo arterial, irriga o mesencéfalo, o tronco cerebral caudal e o cerebelo caudal (Hillock, et al., 2006).

Cada uma das artérias cerebrais forma anastomoses com vasos adjacentes na superfície cerebral criando vias alternativas para a circulação sanguínea, constituído um mecanismo na eventualidade da oclusão de um vaso sanguíneo (Wessmann, et al., 2009).

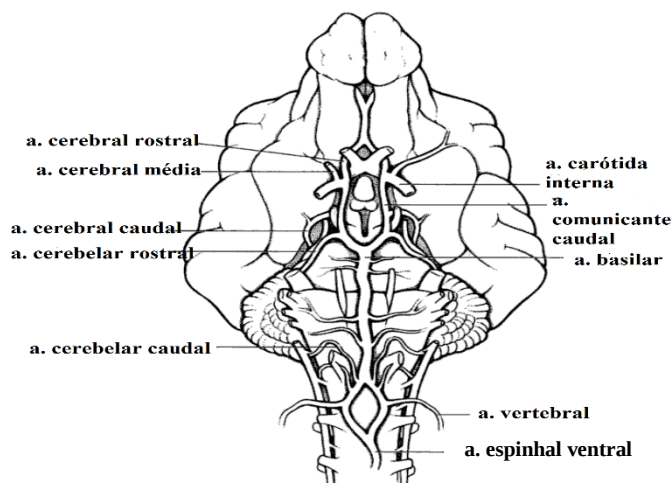


Figura 1- Representação das principais artérias cerebrais Adaptado de (Smith, 1999)

As artérias perfurantes superficiais e profundas e as artérias estriadas são artérias terminais, sendo criadas a partir de anastomoses entre as artérias principais. As artérias perfurantes profundas proximal, distal e caudal surgem da junção das artérias basilar com as artérias comunicantes caudais e as artérias estriadas provêm do círculo de Willis. O círculo de Willis permite manter a pressão sanguínea das artérias perfurantes constante, visto que estas não têm anastomoses suficientes para assegurarem a viabilidade dos tecidos que irrigam (Wessmann, et al., 2009; Tidwell, et al., 2011).

A vascularização cerebral do gato diferencia-se da do cão, uma vez que o círculo de Willis é formado por anastomoses entre as artérias maxilar e faríngea com origem na artéria carótida externa (King, 1987). Toda a vascularização cerebral provém da artéria carótida externa, exceto a porção caudal do tronco cerebral que é suprida pelas artérias vertebrais (King, 1987). Em adição, nos gatos pouco depois do nascimento a porção proximal da artéria carótida interna é obliterada (Joseph, et al., 1988) e a direção do fluxo de sangue da artéria basilar é para fora do cérebro (King, 1987).

As artérias cerebrais e respetiva distribuição encontram-se detalhadas na tabela 1.

Tabela 1 – Circulação sanguínea arterial do cérebro e a respetiva distribuição. Adaptado de (Garosi, et al., 2006).

Artérias	Distribuição
A. cerebral rostral	Superfície rostromedial do córtex cerebral e dorsal de cada lado da fissura longitudinal medial
A. cerebral média	Superfície lateral do córtex cerebral
A. cerebral caudal	Superfície caudomedial do córtex cerebral e dorsal de cada lado da fissura longitudinal medial
A. cerebelar rostral	Porção rostral do hemisfério cerebral, vérmis e região dorsolateral do tronco cerebral
A. cerebelar caudal	Porção caudal e ventral do cerebelo e região lateral da medula
A. estriadas	<i>Globus pallidus</i> , putâmen, cápsula interna. cláustro e parte do núcleo caudado
A. perfurantes proximais (origem na a. comunicante caudal)	Porção rostromedial do tálamo
A. perfurantes distais (origem na a. comunicante caudal)	Porção caudolateral do tálamo e subtálamo
A. perfurantes caudais (origem na bifurcação da basilar e ramos paramedianos da porção proximal da a. cerebral caudal)	Região média e paramediana da porção caudal do tálamo, mesencéfalo e região superior da ponte

A circulação venosa é realizada por seios venosos da dura-máter, pelas veias maxilar, jugular interna e vertebrais, bem como pelos plexos venosos vertebrais (Wessmann, et al., 2009).

3. Acidente Vascular Cerebral

Os acidentes vasculares cerebrais (AVC) ou enfartes cerebrais fazem parte do grupo das doenças cerebrovasculares. São comumente assim designados, muito embora também incluam enfartes do cerebelo e tronco cerebral e não apenas do cérebro que, no seu conjunto formam o encéfalo. Deste modo, o mais correto seria designarem-se acidentes vasculares do encéfalo, contudo, ao longo do meu trabalho aplicarei o termo médico mais usado. Estes são definidos como qualquer alteração cerebral resultante de um processo patológico que compromete a circulação sanguínea (Kalimo, et al., 2002). Os AVC têm apresentação aguda não progressiva com sinais clínicos de alteração cerebral focal, perpetuando a sintomatologia por mais de 24 horas. Se existir resolução em menos de 24 horas são denominados ataques isquémicos transitórios (AIT) (Mortel, 1996).

Os AVC podem ser categorizados em dois grupos, os isquémicos e os hemorrágicos (Garosi, 2010). Os isquémicos resultam da oclusão de um vaso sanguíneo cerebral por um trombo ou um tromboembolismo, levando a privação de oxigénio e glucose necessários para o

metabolismo cerebral. Já os hemorrágicos são o resultado da ruptura da parede de um vaso sanguíneo no parênquima cerebral ou no espaço subaracnoide, com consequente hemorragia cerebral ou ao seu redor, respetivamente (Garosi, 2010).

3.1 Enfarte Isquémico

Os enfartes isquémicos comprometem o parênquima cerebral por oclusão vascular focal ou múltipla (Garosi, 2010). Esta pode dever-se a trombos se a obstrução surge no interior do vaso afetado ou a tromboembolismo se o material tem origem distante, desenvolvendo-se noutro vaso sanguíneo ou no coração (cardioembólico), migrando para o cérebro e provocando a obstrução de uma artéria ou veia cerebrais (Wessmann, et al., 2009). Embora raros, há casos descritos de enfartes venosos por trombos nos seios ou veias cerebrais (Swayne, et al., 1988).

Comparativamente com a medicina humana, na medicina veterinária há poucos casos descritos de enfartes cerebrais isquémicos (Hillock, et al., 2006). Nos Estados Unidos da América esta é a terceira maior causa de morte entre humanos, sendo antecedida pelas neoplasias e doenças cardiovasculares (Thomas, et al., 1996). Muitos dos animais que sofreram AVC não foram diagnosticados e ou reportados, sendo a maioria dos dados provenientes de necropsias de animais que morreram ou foram eutanasiados pela gravidade do enfarte isquémico ou pelo fraco prognóstico da doença concorrente, levando a que a real prevalência e prognóstico dos AVC não estejam determinados com exatidão (Garosi, 2010).

Existem várias causas já identificadas por histopatologia, entre as quais tromboembolismo séptico por endocardite bacteriana ou outras infeções (Cook, et al., 2005), aterosclerose por hipotireoidismo (Scott-Moncrieff, et al., 2007; Blois, et al., 2008), êmbolos parasitários (*Dirofilaria immitis*) (Kotani, et al., 1975), neoplásicos (Joseph, et al., 1988), linfomas intravasculares (Kent, et al., 2001), embolismo fibrocartilágíneo (Axlund, et al., 2004) e tromboembolismo aórtico e cardíaco (McConnell, et al., 2005b). No entanto, tal como comprovado no estudo de Garosi, et al. (2005) com 33 cães, mais de 50% dos animais apresentavam uma condição médica associada, sendo insuficiência renal crónica (IRC), hiperadrenocorticismo não tratado e hipertensão (presumivelmente por insuficiência renal crónica e hiperadrenocorticismo) as mais comuns.

Em gatos os casos de enfarte isquémico são mais escassos, sendo designados como encefalopatia felina isquémica. A apresentação é aguda e associada a sinais clínicos cerebrais ou de tronco cerebral unilaterais (Garosi, 2010). A maioria resulta da migração de larvas de cuterebra (William, et al., 1998; Glass, et al., 2008), originando vasoespasmos da vasculatura

cerebral, especialmente da artéria cerebral média (Garosi, 2010). Contudo, neoplasias, processos inflamatórios, doenças cardiovasculares e endocrinopatias também estão descritos (Cherubini, et al., 2007; Altay, et al., 2011; Tzounos, et al., 2016).

O enfarte isquêmico pode ser classificado de acordo com o território vascular, o diâmetro do vaso afetado, organização da lesão, presença de hemorragia secundária, mecanismo envolvido e causa subjacente, tal como descrito na tabela 2.

O cérebro é o órgão com mais necessidades energéticas, recebendo cerca de 15% do débito cardíaco e consumindo aproximadamente 20% do oxigênio corporal total (Platt, et al., 2003). As reservas energéticas são escassas, necessitando de uma perfusão sanguínea eficiente para um correto fornecimento de oxigênio, glucose e outros nutrientes, bem como para a remoção de dióxido de carbono, ácido láctico, e outros metabolitos (Wessmann, et al., 2009).

Em humanos, a função neuronal é garantida se a circulação sanguínea se mantiver superior a 40% do valor normal (Kalimo, et al., 2002). Abaixo deste valor desenvolve-se hipoxia, hipoglicemia e acumulação de metabolitos tóxicos como ácido láctico e radicais de oxigênio que resultam em dano celular (Kalimo, et al., 2002). Devido à elevada necessidade dos neurónios em oxigênio estes são as células mais suscetíveis a hipoxia, seguidos dos oligodendrócitos, astrócitos, microglia mesodérmica e elementos fibrovasculares (Collins, et al., 1989). Também o hipocampo, córtex cerebral, cerebelo, tálamo e núcleos basais têm maior vulnerabilidade a isquemia do que outras estruturas cerebrais (Panarello, et al., 2004). Contudo, existem mecanismos autorreguladores.

A pressão de perfusão cerebral (PPC) - determinada pela diferença entre a pressão arterial média e a pressão intracraniana (PIC) - é mantida num intervalo de valores estável para uma perfusão cerebral ideal, devendo a pressão arterial média permanecer entre 50 a 180 mm Hg. Se acima ou abaixo há um aumento ou diminuição do fluxo de sangue cerebral, respectivamente (Dewey, 2003). Assim, abaixo de 50 mmHg há o risco de hipoperfusão e acima de 180 mm Hg o risco de hiperperfusão e hemorragia cerebral (Dewey, 2003).

A autorregulação da pressão cerebral também é ativada com alterações na concentração arterial de dióxido de carbono, oxigênio e iões de hidrogênio, intervindo igualmente o sistema nervoso simpático (SNS) (Dewey, 2003). Deste modo, um aumento na concentração de dióxido de carbono ou diminuição na concentração de oxigênio conduzem a um aumento de iões de hidrogênio com consequente vasodilatação cerebral e aumento do fluxo de sangue cerebral aumentando a excreção de iões de hidrogênio e de outros metabolitos, o que evita o desenvolvimento de acidose celular (Wessmann, et al., 2009). Após enfarte cerebral, as zonas

afetadas perdem a capacidade de autorregulação (Thomas, 1996). Assim, quando a PIC aumenta após dano cerebral, ocorre hiperventilação com consequente vasoconstrição do tecido cerebral normal e perfusão elevada nas áreas afetadas, podendo, no entanto, levar a AVC hemorrágicos ou a agravar os já existentes. Este mecanismo é controlado pelo SNS. (Wessmann, et al., 2009).

Tabela 2 – Classificação do enfarte isquêmico Adaptado de (Wessmann, et al., 2009).

Território Vascular • Artéria cerebral rostral; • Artéria cerebral média; • Artéria cerebral caudal; • Artéria cerebelar rostral; • Artéria cerebelar caudal; • Artéria Perfurante proximal; • Artéria Perfurante distal; • Artéria Perfurante caudal; • Artéria basilar. Diâmetro Vascular • Territorial (artéria de grandes dimensões); • Lacunar (artéria de pequenas dimensões). Organização da Lesão • Recente • Organizado Tipo ou número de eritrócitos • Não-hemorrágicos ou pálidos; • Hemorrágicos ou vermelhos Patologia • Arterial • Venosa Mecanismo • Trombo • Tromboembolismo Etiologia (exemplos) • Êmbolos • Hipertensão • Aterosclerose • Hipercoagulabilidade • Sem causa determinada

Aquando da oclusão vascular a perfusão cerebral da área afetada é interrompida, desenvolvendo-se isquemia. Por glicólise anaeróbia (Wessmann, et al., 2009), em cerca de 4 minutos, as reservas de adenosil trifosfato (ATP) acabam, o que resulta em acidose intra e extracelular e consequente diminuição da síntese de fosfolípidos, polissacáridos, proteínas e ácidos nucleicos e acréscimo do cálcio intracelular (Fortuna, et al., 1997). Consequentemente ocorre despolarização da membrana neuronal por liberação do potássio intracelular. Na tentativa de manter o gradiente iônico, ocorre a captação de cálcio, sódio e cloro (Fortuna, et al., 1997). Com o aumento do cálcio intracelular surgem danos membranares e ativação de fosforilases intracelulares, lipases, proteases e endopeptidases (Fortuna, et al., 1997). Associado ao incremento de sódio intracelular ocorre influxo de água para o espaço intracelular e consequente desenvolvimento de edema citotóxico. Adicionalmente há a desativação da translocação do cálcio para o espaço extracelular, mas sem o impedimento da translocação para o espaço intracelular com a sua constante acumulação. Os níveis crescentes de cálcio levam à hidrólise de fosfolípidos e liberação de ácidos gordos livres e glutamato, e à ativação, em neurónios suscetíveis, de recetores *N*-metil-D-aspartato para aminoácidos excitatórios como o glutamato

(White, et al., 1996). Por conseguinte, ocorre a ativação da fosfolipase C e aumento do inositol

trifosfato intracelular e das reservas de cálcio, conduzindo a *feedback* positivo e amplificação da despolarização membranar (Sieber, et al., 1997).

Outras das consequências da isquemia é a formação de radicais livres. Durante a hipoxia, o ATP é degradado em hipoxantina, e aquando da reperfusão a disponibilidade em oxigénio leva a que a hipoxantina seja metabolizada pela xantina oxidase em xantina e superóxido dismutase (Higuchi, et al., 1997). A presença de superóxido dismutase leva à redução de iões férricos em ferrosos e formação de radicais hidroxilo (Higuchi, et al., 1997). Deste modo, os danos membranares aumentam, havendo maior suscetibilidade do tecido cerebral por conter elevados níveis de colesterol e ácidos gordos polinsaturados membranares, bem como por disponibilizar um número reduzido de enzimas eliminadoras de radicais livres (catálase, superóxido dismutase e glutathione peroxidase) (Higuchi, et al., 1997). Assim, há rutura da membrana celular e da barreira hematoencefálica com extravasamento de proteínas séricas e formação de edema vasogénico (Wessmann, et al., 2009). O edema vasogénico desenvolve-se 4 a 6 horas após o AVC e progride 24 a 48 horas depois (Garosi, 2010).

A área de necrose isquémica divide-se na região central - núcleo -, onde a isquemia é mais intensa e onde o enfarte se desenvolve rapidamente, e na penumbra que rodeia o núcleo e onde a oclusão vascular não é total, tolerando por mais tempo o stresse isquémico (Heiss, et al., 1994). Nesta região os neurónios ainda se encontram viáveis, mas em risco de danos permanentes, sendo por isso alvo de terapias. À medida que o enfarte evolui o volume de cada região aumenta. O tecido cerebral da penumbra pode tornar-se inviável consoante o grau da diminuição da perfusão sanguínea, da área cerebral envolvida e do próprio animal (Heiss, et al., 1994).

3.2 AVC Hemorrágico

O AVC hemorrágico ocorre por rutura da parede de um vaso sanguíneo cerebral (Thomas, 1996), particularmente malformações congénitas (Joseph, et al., 1988; Thomas, et al., 1997) (arteriovenosas ou venosas) ou adquiridas (aneurismas) (Tidwell, et al., 2011), tumores cerebrais primários ou metástases (McDonough, et al., 2002; Dennler, et al., 2007), linfomas intravasculares, angiopatia amiloide cerebral (Uchida, et al., 1990), vasculite necrosante (Sasaki, et al., 2003), nomeadamente por *Leishmania infatum* (José-López, et al., 2012; Giannuzzi, et al., 2017) e coagulopatias (Wessmann, et al., 2009).

No AVC hemorrágico ocorre extravasamento de sangue diretamente para o parênquima cerebral ou espaço subaracnoide, formando um hematoma (Platt, et al., 2003). A sua

expansão causa distorção e compressão dos tecidos adjacentes (Wessmann, et al., 2009) com aumento da PIC e diminuição da perfusão cerebral. Consoante a gravidade da hemorragia, desenvolve-se efeito massa e possível herniação cerebral, pelo crescimento do hematoma e desenvolvimento de edema vasogénico à sua volta (Platt, et al., 2003).

Inicialmente a PIC mantém-se estável graças a um mecanismo de autorregulação, a doutrina de Monro-Kellie. Neste o tecido cerebral, líquido cefalorraquidiano e sangue equilibram-se, de modo a que o aumento de volume de um seja compensado pela diminuição do outro, mantendo assim a PIC em valores ótimos para a perfusão cerebral (Dewey, 2003). O aumento do hematoma provoca perda dos mecanismos de autorregulação com incremento da PIC (Garosi, 2010). Enquanto a PPC se mantiver entre 40 e 120 mm Hg, o fluxo de sangue cerebral permanece constante (Dewey, 2003). Com o AVC, as áreas afetadas ficam dependentes da pressão arterial sistémica. Isto significa que com decréscimos na pressão arterial sistémica há diminuição da PPC com PIC elevada e desenvolvimento de isquemia cerebral e mais danos neuronais (Dewey, 2003).

O AVC hemorrágico classifica-se de acordo com a região anatómica, tamanho da lesão, organização da lesão e a causa subjacente (tabela 3).

Tabela 3 – Classificação de AVC hemorrágico. Adaptado de (Wessmann, et al., 2009)

Região Anatómica
• Epidural • Subdural • Subaracnoide • Intraparenquimatoso • Intraventricular
Tamanho
• Pequeno • Grande
Organização da Lesão
• Hiperagudo (primeiras horas) • Agudo (horas a dias) • Subagudo (primeiros dias) • Subagudo a crónico (dias a meses) • Crónico (dias a indefinido)
Etiologia (exemplos)
• Neoplasia • Parasitas • Coagulopatia • Malformação vascular • Sem causa determinada

4. Fatores de Risco

Como descrito anteriormente, o aparecimento de AVC está associado a outras patologias. Um estudo de Garosi, et al. (2005) identificou a IRC e o hiperadrenocorticismismo como as mais prevalentes. Muitas destas são responsáveis pelo desenvolvimento de aterosclerose, hipertensão e coagulopatias.

A aterosclerose é uma doença vascular caracterizada pela deposição de ateromas na túnica média e interna das artérias (Hess, et al., 2003; Blois, et al., 2008). Os ateromas são compostos por um núcleo lipídico e cápsula fibrosa (Hess, et al., 2003). A hipercolesterolemia é um dos fatores de risco e está grandemente associada a cães hipotireoideos (Hess, et al., 2003). Este facto deve-se a que as moléculas de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) apresentam elevada capacidade de penetração e ligação aos proteoglicanos da túnica íntima, são suscetíveis a oxidação, possuem elevada toxicidade para as células endoteliais, estimulam a produção e secreção do inibidor da ativação do plasminogénio 1 e de tromboxano pelas células endoteliais, e têm elevada ligação a recetores de macrófagos, formando células espuma (glóbulos lipídicos que se acumulam no citoplasma de macrófagos ou de células musculares lisas) (Napoli, et al., 2001). Num estudo por Hess, et al. (2003) verificou-se que havia elevada relação entre o desenvolvimento de aterosclerose e a presença simultânea de hipotiroidismo e diabetes *mellitus*, não tendo encontrado ligação com hiperadrenocorticismismo. A maioria destes animais apresentava hipercolesterolemia associada, porém, foram identificados animais com aterosclerose sem doença concorrente, mas com hipercolesterolemia, podendo esta ser de origem genética.

Higgins, et al. (2006) verificaram que embora as disfunções neurológicas mais associadas a hipotiroidismo sejam relativas ao sistema nervoso periférico (SNP) e neuromuscular (Jaggy, et al., 1994), também este pode afetar o sistema nervoso central (SNC). Os 10 animais estudados apresentavam nistagmo vertical e posicional, défices posturais, tetra ou hemiparesia, estado de consciência alterado e disfunção vestibulo-cerebelar (Higgins, et al., 2006). Sete dos 10 cães tinham hipercolesterolemia e 3 foram diagnosticados com AVC. Dois dos animais com análise imagiológica normal possuíam historial clínico de sinais vestibulares paroxísticos intermitentes, nomeadamente cabeça inclinada, nistagmo e ataxia vestibular consistentes com AIT do sistema arterial vertebrobasilar. Os AIT representam perdas episódicas e focais de função neurológica secundárias a isquemia de determinada distribuição vascular cerebral de duração inferior a 24 horas (McConnell, et al., 2005). Em humanos, os AIT vertebrobasilares estão relacionados com aterosclerose cerebrovascular e frequentemente antecedem enfartes de tronco

cerebral ou cerebelares (Savitz, et al., 2005). Num Pastor Australiano com sintomatologia de SNC foi diagnosticado enfarte cerebral com hipotireoidismo concorrente (Blois, et al., 2008). Mais uma vez foi identificada aterosclerose, principalmente das artérias cerebrais rostral, média e basilar, estando espessadas, rígidas, tortuosas e obstruídas por um material amarelado. A aterosclerose ter-se-á devido à concomitante hipercolesterolemia. No hipotireoidismo o metabolismo lipídico encontra-se diminuído, levando a acumulação de lípidos, visto que a hormona tiroideia é responsável por estimular a síntese, mobilização e degradação de lípidos (Hess, et al., 2003). As placas ateroscleróticas levam a turbulência resultando em AVC por obstruírem localmente a vasculatura cerebral ou por atuarem como êmbolos (Blois, et al., 2008).

Em humanos a hipertensão é o principal fator de risco para o desenvolvimento de enfartes cerebrais (Droste, et al., 2003). Garosi, et al. (2005) considerou hipertensão sistólica valores superiores a 160 mm Hg e ou diastólica se acima de 120 mm Hg. Oito dos 28 cães em que foi realizada medição da pressão arterial tinham hipertensão arterial sistêmica secundária a IRC, hiperadrenocorticismismo e feocromocitoma. No entanto, pode estar presente em insuficiência renal aguda (IRA), diabetes *mellitus*, obesidade, hiperaldosteronismo primário e hipotireoidismo (Brown, et al., 2007). A hipertensão crônica leva a danos da parede vascular com predisposição a aterosclerose arterial e lipohialinose das artérias perfurantes cerebrais (Wessmann, et al., 2009). Outra consequência é a remodelação vascular com consequente ectasia e possível rutura vascular com hemorragias intracranianas ou a deposição de colagénio com progressiva estenose, oclusão e enfarte (Droste, et al., 2003).

A presença de coagulação intravascular disseminada (CID) conduz a AVC hemorrágicos podendo ser secundários a infeções por *Angiostrongylus vasorum* (Garosi, et al., 2005b), vasculites por neoplasias como hemangiossarcoma (Dennler, et al., 2007) e doença de Von Willebrand (Dunn, et al., 1995).

Apesar de vários fatores de risco associados aos AVC, muitas vezes não é possível identificar uma etiologia (Garosi, et al., 2005). Na medicina humana estes são classificados como enfartes criptogénicos (Kalimo, et al., 2002).

5. Sinais Clínicos e Predisposição

As alterações vasculares são caracterizadas por aparecimento hiperagudo a agudo não progressivo de sinais clínicos neurológicos focais assimétricos e variáveis consoante a área afetada (tabela 4), extensão da lesão e tipo de enfarte (Hillock, et al., 2006; Wessmann, et al., 2009; Garosi, 2010). A gravidade da disfunção neurológica atinge um *plateau* seguido de reso-

Tabela 4 – Sinais clínicos associados a enfarte de diversas regiões cerebrais. Adaptado de (Sean M. Hillock et al., 2006; Rita Gonçalves et al., 2011)

Telencéfalo • Alterações do comportamento • Resposta de ameaça contralateral com défices • Hipalgesia nasal contralateral • Hemiparesia contralateral ou défices posturais • Círculos ipsilaterais • Ataxia • Pressão da cabeça contra obstáculos • Heminegligência da cabeça e ou corpo • Convulsões Tálamo • Estrabismo • Ataxia • Cabeça inclinada ipsilateral • Pleurotótono • Défices proprioceptivos ipsilaterais ou contralaterais • Resposta de ameaça contralateral com défices • Nistagmo • Convulsões Cerebelo • Ataxia Cerebelar • Resposta de ameaça ipsilateral com défices • Dismetria • Tremores de intenção • Nistagmo • Cabeça inclinada • Disfunção vestibular • Opistótonus Tronco Cerebral • Défices nos nervos cranianos • Alterações do estado mental • Tetraparesia • Défices posturais • Hemiparesia ipsilateral • Disfunção vestibular

lução, podendo, contudo, resultar na morte do animal (Thomas, 1996; Garosi, 2010).

O *plateau* pode surgir 24 a 72 horas após o dano vascular (Panarello, et al., 2004). Tal deve-se à evolução do edema vasogénico que conduz a agravamento dos sinais neurológicos por aumento da PIC, com mais transtornos vasculares ou herniação de porções do cérebro pela incisura tentorial ou forâmen *magnum* (Thomas, 1996). A perda progressiva da consciência é um dos sinais de aumento da PIC. No caso de herniação pode haver paresia progressiva, défices posturais e associados aos pares cranianos, diminuição da consciência, respiração e ou ritmo cardíaco anormais (Thomas, 1996). Habitualmente o AVC hemorrágico atinge um pico rápido, havendo diminuição dos sinais após 24 a 72 horas por diminuição do edema e hematoma (Platt, et al., 2003).

Embora pouco descrito, pensa-se haver AIT em cães, como suspeitado num cão com aterosclerose cerebrovascular que, a cada 2 a 3 meses durante 1 ano, apresentava cabeça inclinada e ataxia anteriormente ao enfarte isquémico (Blois, et al., 2008). Em humanos surgem antes do AVC isquémico ou hemorrágico, havendo resolução da sintomatologia em minutos até 24 horas (Hillock, et al., 2006) e estão

associados a êmbolos cardiogénicos ou a placas de aterosclerose que se alojam nas artérias carótidas e ou vertebrobasilares (Savitz, et al., 2005).

Garosi, et al. (2006) constatou que raças de pequeno porte tinham maior predisposição a enfartes cerebelares territoriais e as de grande porte a enfartes talâmico-mesencefálicos lacunares. A maioria dos AVC correspondiam a enfartes cerebelares territoriais por obstrução da artéria cerebelar rostral, sendo consistente com a restante literatura (Joseph, et al., 1988; McConnell, et al., 2005; Thomsen, et al., 2016), já os enfartes isquémicos da artéria cerebelar caudal são raramente reportados (Negrin, et al., 2009). Embora não tenha encontrado relação com idade, género e raça, houve maior número de machos e uma idade média de 8.9 anos.

6. Diagnóstico

São várias as doenças que podem mimetizar os AVC, entre as quais os traumatismos, encefalopatias metabólicas (particularmente renal, coagulopatias, hipoglicemia), tóxicas, infecciosas ou inflamatórias e neoplasias (Hillock, et al., 2006b; Garosi, 2010). Como tal, o diagnóstico é iniciado pela exclusão de diagnósticos diferenciais.

O edema vasogénico pode surgir nos primeiros dias e assim levar a que os sinais neurológicos se degradem. Desta forma, os AVC podem ser confundidos com encefalopatias e neoplasias. Já o traumatismo craniano é facilmente descartado pela anamnese e exame físico (Thomas, 1996).

O historial clínico do animal é descortinado para encontrar uma doença concorrente. No exame físico inclui-se auscultação cardíaca e pulmonar, palpação dos pulsos (incluindo as artérias carótidas comuns), medição da pressão arterial, exame do fundo do olho, pesquisa de petéquias nas mucosas e palpação da próstata para investigação de neoplasias ou fontes de septicemia (Thomas, 1996; Garosi, 2010). No fundo do olho podem estar presentes vasos tortuosos (compatível com hipertensão sistémica), hemorragias (por coagulopatias ou hipertensão sistémica) ou papiledema (compatível com PIC elevada) (Garosi, 2010).

Na medicina humana é feita a tentativa de identificar o tipo de enfarte cerebral. Os embólicos têm início agudo sem sintomatologia que o pudesse antever. Já os trombóticos podem ser precedidos de AIT (Mortel, 1996). Em cães tal não é possível senão através de exames imagiológicos (Hillock, et al., 2006b).

6.1 Diagnóstico laboratorial

Através do reconhecimento dos fatores de risco é possível chegar ao diagnóstico de AVC. Como tal é realizado um hemograma completo, bioquímica renal, hepática, glicose, colesterol, ionograma; urianálise, rácio (proteína: creatinina) na urina, perfil da coagulação (tempo de protrombina, tempo de tromboplastina parcial ativada, produtos de degradação da fibrina, atividade da antitrombina III, D-dímeros), testes endócrinos para hipotireoidismo, hiperadrenocorticismismo e feocromocitoma. Em adição, são feitas radiografias torácicas, ecografias abdominais e ecocardiografia e eletrocardiograma (Garosi, 2010).

Outra análise aconselhada é a do líquido cefalorraquidiano. A sua análise permite essencialmente descartar doenças inflamatórias. Em caso de AVC é esperada ligeira pleocitose neutrofílica ou mononuclear, as proteínas podem estar elevadas, líquido xantocrômico, hemossiderose ou mesmo sem alterações (Garosi, et al., 2006; Dennler, et al., 2007).

6.2 Diagnóstico imagiológico

Com o recurso aos diversos exames imagiológicos, e em especial da ressonância magnética (RM), os AVC são cada vez mais reconhecidos e reportados em cães e gatos. A sua aplicação permite diferenciar o tipo de enfarte, localização, tamanho e organização da lesão, como também excluir outras patologias intracranianas (Wessmann, et al., 2009). Na medicina humana, para além da RM, é usada frequentemente a angiografia, permitindo assim um diagnóstico mais assertivo e detalhado (Hillock, et al., 2006b).

6.2.1 Tomografia Computorizada

A tomografia computadorizada (TC) permite identificar, 3 a 6 horas após o AVC, os dois tipos de AVC (Wall, et al., 1982). No entanto, é mais específica para os AVC hemorrágicos já que a hemorragia aguda, por ter elevadas concentrações de hemoglobina, tem um valor de atenuação (56-76 Unidade de Hounsfield (UH)) superior ao da substância cinzenta (39 UH) e branca (32 UH) (Beauchamp, et al., 1999). Nos AVC hemorrágicos é observada uma área hiperdensa rodeada por uma área hipodensa correspondente ao edema que é também responsável pelo efeito massa característico (Fig. 2) (Paul, et al., 2010). Se a TC for realizada na fase subaguda pode não ser possível identificar a hemorragia por os valores de atenuação serem muito semelhantes ao do tecido cerebral (Smith, et al., 2006). Ao longo do tempo a atenuação vai decrescendo e ao fim de aproximadamente 3 semanas torna-se isodensa, sendo difícil identificar a área de AVC hemorrágico (Bergstrom, et al., 1977). A

administração de contraste pode ser dispensada nos primeiros dias, visto só haver realce, geralmente em anel na periferia do enfarte, 6 dias a 6 semanas após o seu início (Hoggard, et al., 2002). Este só sucede devido à revascularização por capilares que proliferam na lesão (Inoue, et al., 1980).

Nos isquêmicos (Fig. 2) é mais difícil a visualização, podendo passar despercebidos na fase aguda. Devido ao influxo de água e consequente edema é observada uma área hipodensa com efeito massa, perda da distinção entre substância branca e cinzenta e desvanecimento dos sulcos corticais (Tidwell, et al., 1994; Kalafut, et al., 2000). A administração de contraste pode levar a que lesões hipodensas se tornem isodensas e assim não sejam identificadas e, como tal, devem ser realizadas sequências pré e pós contraste (Thomas, 1996). Contudo, passado 24 horas do enfarte isquêmico já se pode observar captação de contraste na periferia, possivelmente por fluxo sanguíneo mais lento, sendo mais evidente passado uma semana por neovascularização (Inoue, et al., 1980; Paul, et al., 2010).

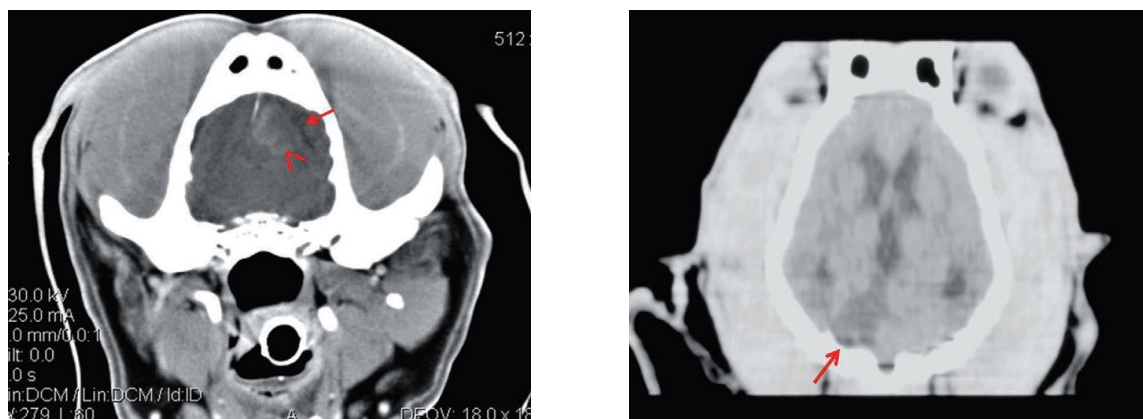


Figura 2 –Na imagem à esquerda observa-se no lobo frontal esquerdo uma área hiperdensa (cabeça da seta) que causa efeito massa para a direita (AVC hemorrágico) e uma área hipodensa (seta) que rodeia a lesão (edema). TC da direita apresenta área triangular hipodensa na área vascularizada pela artéria cerebelar rostral (seta), compatível com enfarte isquêmico do hemisfério cerebelar direito. Adaptado de (Paul, et al., 2010).

6.2.2 Ressonância Magnética

A maior disponibilidade de RM permitiu que um crescente número de animais fosse diagnosticado com AVC, bem como uma melhor descrição da área e vascularização afetadas, tipo de enfarte e tratamento (Tidwell, et al., 2011). A sensibilidade é maior, já que as alterações induzidas pelo enfarte podem ser detetadas 1 hora após a sua ocorrência (Brant-Zawadzki, et al., 1986). Comparativamente ao TC tem inúmeras vantagens, nomeadamente maior capacidade de detetar elevada quantidade de água, maior diferenciação dos tecidos moles, obtenção de inúmeras imagens com diversas sequências e ausência de

artefactos como o de volume parcial médio, havendo assim maior precisão na determinação do tamanho e margens da lesão (Gielen, et al., 2013).



Figura 3 – Sequência FLAIR com anulação do sinal de LCR. Ao nível da cabeça do núcleo caudado, na zona suprida pelas artérias estriadas, há uma área hiperintensa (seta) compatível com um enfarte isquêmico do telencéfalo. Adaptado de (Garosi, et al., 2006).

Para além das sequências tradicionalmente usadas, Imagens com ponderação T1 (T1W) pré e pós contraste, Imagens com ponderação T2 (T2W) e *Fluid-Attenuated Inversion Recovery* (FLAIR), outras como *Gradient Echo* (GRE) e *diffusion-weighted image* (DWI) conduzem a um diagnóstico, que embora suspeito, é mais precoce, informativo e fiável (Garosi, et al., 2006; Tidwell, et al., 2011). FLAIR tem a particularidade de anular o sinal do fluido livre e do líquido cefalorraquidiano (LCR), sendo essencial na distinção de lesões hiperintensas em T2W adjacentes ao LCR, que dessa forma se tornam ocultas (Fig. 3) (Benigni, et al., 2005; Cherubini, et al., 2008).

Um enfarte isquémico tem tipicamente uma forma triangular e delimitada, embora os enfartes lacunares possam ser circulares, ovais ou mesmo irregulares e de pequeno tamanho (inferior a 1.5 cm) (Whisnant, et al., 1990; Cervera, et al., 2011). A lesão é hipointensa a isointensa em T1W, hiperintensa em T2W (Fig. 4) e FLAIR e hiperintensa em GRE com envolvimento especialmente da substância cinzenta e ligeiro efeito massa. Os sinais observados em T1W e T2W são compatíveis com lesões com elevado conteúdo em água por edema citotóxico e vasogénico (McConnell, et al., 2005). O realce pós-contraste, tal como verificado por Garosi, et al. (2006), não ocorre antes dos 3 dias após o enfarte. A partir do 3º ao 7º dia é possível verificar um realce moderado na periferia (Fig. 4) e ao 7º dia é mais marcado. O gadolínio irá evidenciar o enfarte isquémico devido à rutura da barreira hematoencefálica, mas não o edema ou a área isquémica (Platt, et al., 2003). Num AVC isquémico crónico, por restauração da barreira hematoencefálica, a intensificação após contraste já não é verificada (Bralow, 2002). O efeito massa pode desenvolver-se 3 a 5 dias pós enfarte por edema vasogénico e reduzir antes dos ganhos de sinal após contraste (Thomas, 1996). Contudo, podem ocorrer ambos em simultâneo nos primeiros dias por lise ou migração de um êmbolo com consequente reperfusão (Tidwell, et al., 2011). As sequências T2W e FLAIR são especialmente vantajosas para a diferenciação entre um enfarte isquémico e outras alterações cerebrais como neoplasias e para deteção de edema e enfartes antigos (Benigni, et al., 2005; Garosi, et al., 2006). Por vezes é difícil excluir a presença de

lesões inflamatórias e neoplásicas, porém a restrição das lesões isquêmicas ao território vascular do vaso afetado, o efeito massa ausente a ligeiro, hiperintensidade em T2W e FLAIR por edema vasogénico e citotóxico, localização principalmente na substância cinzenta e em estruturas de substância cinzenta profunda como tálamo e gânglios basais e intensificação após contraste evidente a partir do 7º dia, permitem um diagnóstico mais assertivo de enfarte isquémico (Garosi, 2010).

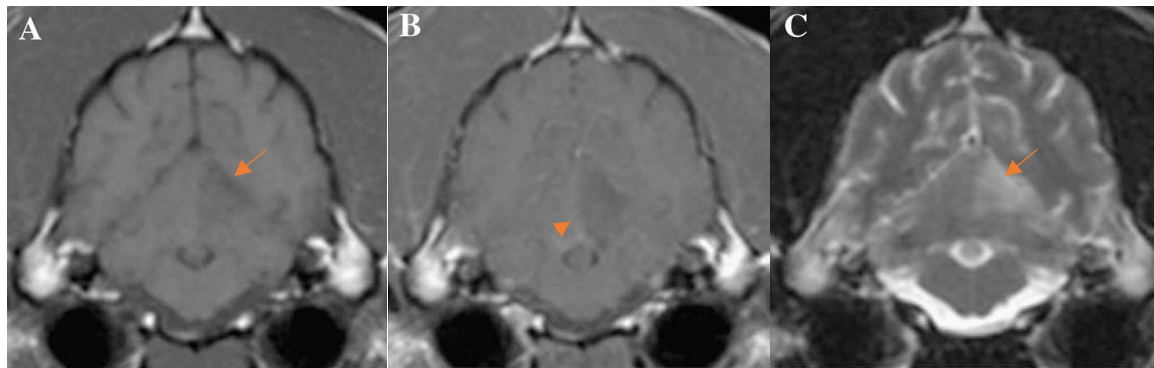


Figura 4 - Enfarte isquémico territorial de forma triangular (seta) na região suprida pela artéria cerebelar rostral esquerda. É hipointenso em T1W (A), com ligeiro ganho de sinal após contraste na periferia (cabeça da seta) após administração de gadolínio em TIW (B) e hiperintensidade em T2W (C). Adaptado de (Wessmann, et al., 2009).

A DWI é outra das sequências de RM extremamente útil na pesquisa de enfartes isquémicos, estando ainda pouco disponível na medicina veterinária. O seu uso é principalmente requerido na fase hiperaguda e aguda (Heiland, 2003; Wang, et al., 2008), visto ter elevada sensibilidade às alterações induzidas pelo edema citotóxico nas primeiras horas do enfarte (Heiland, 2003; Wang, et al., 2008). A intensidade de sinal varia consoante o movimento Browniano ou movimento microscópico da água entre os compartimentos intra e extracelulare (Heiland, 2003; Tidwell, et al., 2011). Num enfarte isquémico a água está limitada aos compartimentos intracelulares, tendo baixa difusão. Esse fenómeno é visualizado como hiperintenso na RM. Pela mesma razão, o líquido cefalorraquidiano aparece hipointenso (Tidwell, et al., 2011). Contudo, visto as sequências DWI se formarem a partir de sequências T2W, pode resultar que lesões hiperintensas em T2W também o sejam em DWI. Para diferenciar verdadeiras lesões com difusão limitada é calculado o *Apparent Diffusion Coefficient* (ADC) que quantifica o grau de mobilidade das moléculas de água. Assim, lesões com difusão restringida têm valores de ADC baixos, aparecendo hipointenso nas imagens de RM. Alterações de intensidade após enfarte isquémico já podem ser identificados por DWI passado 1h e por ADC após cerca de 2.5 min (Stadnik, et al., 2003). Nos

AVC isquêmicos DWI é hiperintenso e ADC hipointenso (Fig.5) (McConnell, et al., 2005b). Com a evolução da lesão é esperado que a intensidade de sinal do ADC se torne mais elevado passado 7 a 10 dias devido ao edema vasogénico, já o DWI pode manter-se com o mesmo sinal até 72 dias pós enfarte, impossibilitando a determinação da idade deste (Stadnik, et al., 2003). Quando existe edema vasogénico DWI e ADC são hiperintensos por haver elevado conteúdo em água nos compartimentos extracelulares, sendo uma alternativa para descartar determinadas patologias que mimetizam o AVC isquémico (Garosi, et al., 2005; McConnell, et al., 2005; Cervera, et al., 2011; Tidwell, et al., 2011). As imagens obtidas com DWI são do mesmo tamanho ou maiores que as obtidas com T2W, levando a uma maior especificidade da extensão das lesões (McConnell, et al., 2005b).

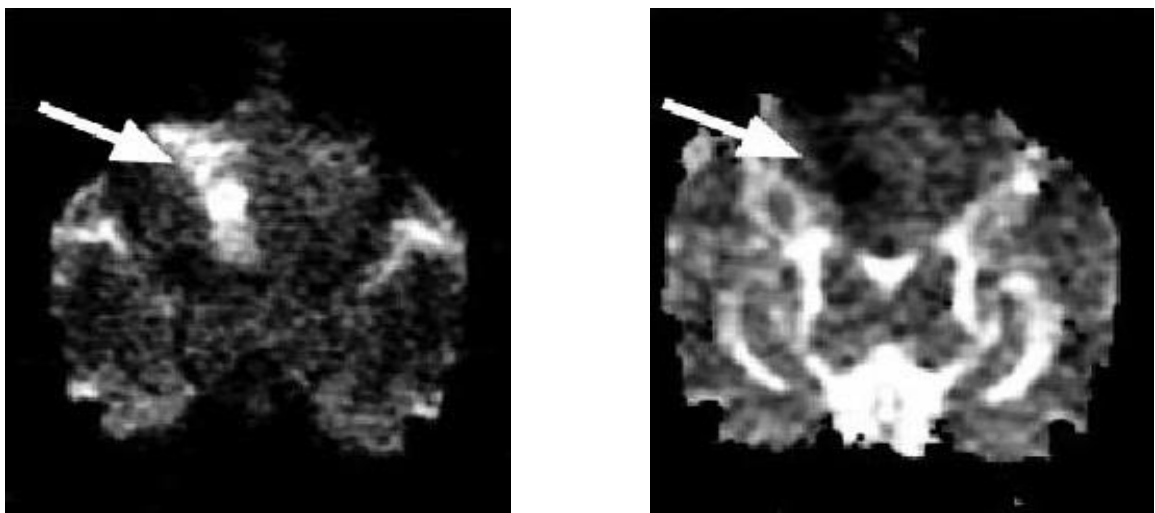


Figura 5 – Em ambas as sequências é identificada uma lesão no cerebelo direito de forma triangular na região suprida pela artéria cerebelar direita. A imagem da esquerda é um estudo DWI, demonstrando hiperintensidade da lesão. Na da direita, sequência ADC, a lesão é hipointensa, permitindo suspeitar de um enfarte cerebelar isquémico. Adaptado de (Garosi, et al., 2006).

Os estudos imagiológicos adquiridos num AVC hemorrágico variam consoante a sua idade por oxidação da hemoglobina, mas também por variações locais da pressão de oxigénio, pH, integridade da barreira hematoencefálica e presença de outras lesões (Atlas, et al., 2002). Desta forma, na fase hiperaguda (imediatamente ou nas primeiras horas pós-enfarte) os eritrócitos têm oxiemoglobina, estando o ferro no estado ferroso (não paramagnético) e protegido das moléculas de água circundantes (Platt, et al., 2003), T1W será isointenso e T2W iso a ligeiramente hiperintenso. Na fase aguda (Fig. 6), ou seja, horas a alguns dias após o enfarte, os eritrócitos contêm desoxiemoglobina, estando o ferro exposto às moléculas de água circundantes (Platt, et al., 2003), levando a perda de sinal com T1W iso a ligeiramente hipointenso e T2W e FLAIR hipointensos. Na fase subaguda (primeiros

dias) a hemoglobina é oxidada em metemoglobina (ferro do grupo heme oxidado para estado férrico que é altamente paramagnético) e T1W é hiperintenso e T2W e FLAIR hipointensos. A hiperintensidade começa na periferia do hematoma, provavelmente pela maior pressão de oxigênio que facilita a oxidação da hemoglobina, e progride para o centro (Bradley, 1992). Após dias a meses (subagudo a crônico) o ferro é removido da metemoglobina por macrófagos modificados (células *gitter*) para o espaço extracelular e T1W, T2W e FLAIR surgem hiperintensos no estudo imagiológico. Com a resolução do hematoma, a fase crônica, a lesão apresenta depósitos de ferritina e hemossiderina com T1W iso a hipointenso e T2W e FLAIR hipointensos (Atlas SW, 2002; Shinji Tamura *et al.*, 2006). Na fase crônica a porção central do hematoma pode colapsar ou ser preenchido por líquido cefalorraquidiano, aparecendo hipointenso em T1W e T2W e FLAIR hiperintensos e envolvido por uma área hipointensa em T1W, T2W e FLAIR (Brooks, et al., 1989; An, et al., 2015). A sequência GRE (Fig. 6) é mais sensível na detecção de hemorragia, não dependendo da idade do AVC hemorrágico para determinar a sua extensão, sendo o sinal hipointenso. Não é, contudo, patognomônica de hemorragia, sendo hipointensa na presença de calcificação, ar, ferro, corpos estranhos e melanina, devendo-se para tal comparar com as outras sequências (Platt, et al., 2003). Em pessoas idosas é comum haver pequenas áreas hipointensas em GRE correspondentes a pequenas microhemorragias cerebrais por deposição de hemossiderina. A maioria é assintomática, mas é comumente associada a angiopatia amiloide e hipertensão (Mulkern, 2002). Em cães foram reportadas num estudo por Fulkerson, et al. (2012), tendo descrito múltiplos focos circulares e homogêneos de diâmetro inferior a 4 mm nas sequências GRE. Não apresentavam efeito massa ou hiperintensidade perilesional em T2W, hipointensas em T1W e iso a hipointensas em T2W.

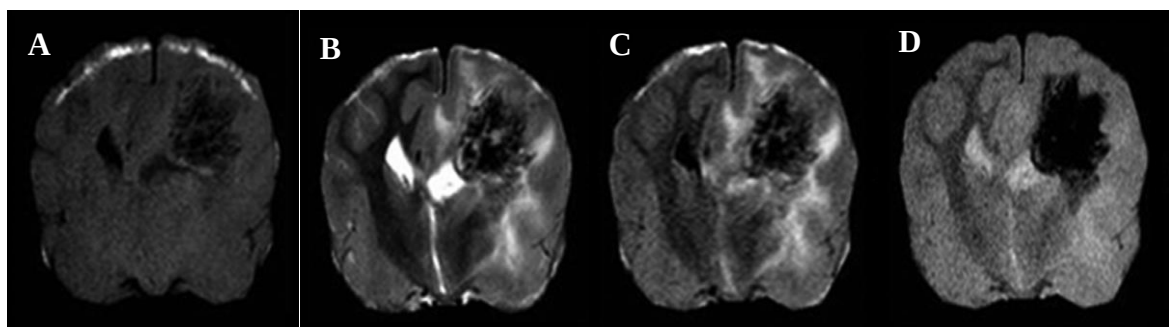


Figura 6 - AVC hemorrágico agudo no lobo parietal direito. Nas sequências T1W (A), T2W (B), FLAIR (C) e GRE (D) é observada uma área circular hipointensa com efeito massa, havendo áreas hiperintensos em B e C compatíveis com edema. Adaptado de (An, et al., 2015).

6.2.3 Angiografia Cerebral

A angiografia cerebral é um método de diagnóstico não invasivo que permite a observação da distribuição da vasculatura cerebral, bem como do calibre das artérias. É particularmente solicitado em caso de suspeita de malformações vasculares, mas também estudos da vascularização cerebral, entre as quais oclusões.

Este estudo pode ser realizado com recurso à TC e à RM. Com TC é administrado um contraste intravenoso, sendo, contudo, raramente usado pela elevada taxa de morbilidade associada e dificuldade na interpretação (Dorn, 1975; Dorn, 1975b). Com a RM podem ser escolhidos dois métodos, o *contrast-enhanced magnetic resonance angiography* (CE-MRA) e *Time-of-flight Magnetic Resonance Angiography* (TOF MRA) (Fig. 7). No CE-MRA é administrado um contraste, tendo a desvantagem de poder provocar nefropatias em animais com IRC (Hasenbrook, et al., 2009). No entanto, possibilita uma elevada resolução espacial, ou seja, uma maior distinção entre vasos que se encontram adjacentes, mas algumas artérias intracranianas ficam encobertas pelos seios venosos craniais e plexos venosos (Jacqmot, et al., 2011). O TOF não necessita de administração de contraste (Tidwell, et al., 2011), baseando-se na movimentação macroscópica dos prótons de água, havendo diferenciação entre tecido estacionário e o fluxo de sangue que é hiperintenso (Basselmann, et al., 2001). O TOF consegue ultrapassar as desvantagens do CE-

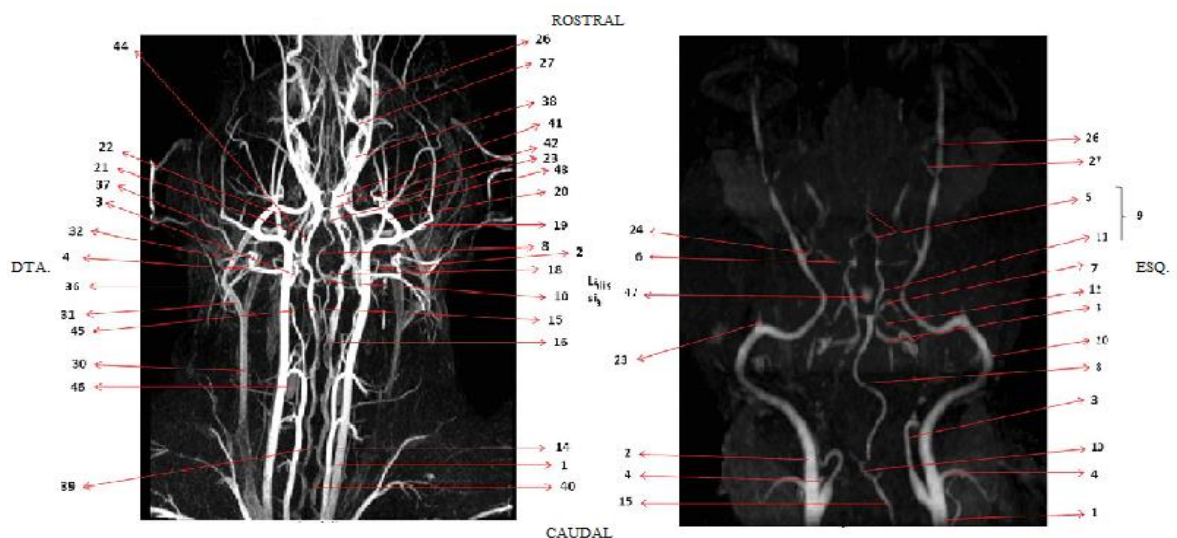


Figura 7 - Cartografia normal da cabeça do cão. Aquisição ventral de CE-MRA (à esquerda) e TOF (à direita). 1. A. carótida comum; 2. A. carótida externa; 3. A. carótida interna; 4. A. occipital; 5. A. cerebral rostral; 6. Ramo da a. cerebral média; 7. A. cerebral caudal; 8. A. basilar; 9. Círculo arterioso; 10. Círculo arterioso espinhal; 11. A. comunicante caudal; 12. A. cerebelar rostral; 14. A. vertebral; 15. A. espinhal ventral; 16. Ramo espinhal da a. vertebral; 18. A. cerebrospinal; 19. A. temporal superficial; 20. A. maxilar; 21. A. lingual; 22. A. facial; 23. A. alveolar inferior; 24. A. oftálmica externa; 26. A. infraorbitária; 27. A. palatina descendente; 47. *Dorsum sellae*. Adaptado de (Jacqmot, et al., 2011).

MRA, visualizando-se as artérias intra e extracranianas sem o sistema venoso, sendo menos preciso, pois apenas se identificam as principais artérias (Jacqmot, et al., 2011).

Quando ocorre a oclusão de um vaso, no estudo angiográfico este deixa de ser visível, já que o fluxo de sangue se encontra interrompido (Fig. 8) (Kang, et al., 2009b).

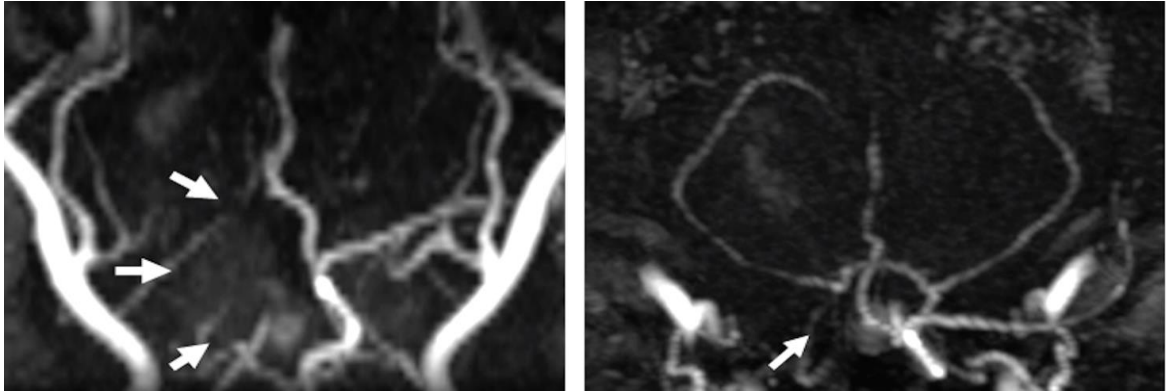


Figura 8 - Plano dorsal e transversal (esquerdo e direito, respetivamente) de angiografia por RM TOF. Em ambas as imagens é verificada ausência de fluxo de sangue na artéria cerebral média direita, círculo arterioso ipsilateral e artéria cerebral interna (setas). Adaptado de (Kang, et al., 2009b).

6.2.4 Outros Estudos Imagiológicos

A ultrassonografia com Doppler e a espectralometria são técnicas que auxiliam na investigação de enfartes cerebrais, embora ainda pouco utilizadas e desenvolvidas na Medicina Veterinária.

A ultrassonografia transcraniana com Doppler possibilita a visualização das principais artérias cerebrais, com uma sonda de 1.5 a 2 MHz, aplicada pelo osso temporal, órbita e forâmen *magnum*, o fluxo de sangue e a conformação vascular (Newell, 1994). Perante um vaso obstruído, o sinal de Doppler está ausente. Em caso de estenose o fluxo de sangue é turbulento e de velocidade superior (Stewart, et al., 1992). Na ultrassonografia dupla apenas é possível avaliar as artérias carótidas e vertebrais (Stewart, et al., 1992).

A espectralometria por RM é uma técnica que permite determinar de forma não invasiva os metabolitos cerebrais (Hoehn, et al., 2001). Assim, ajuda a avaliar a perda neuronal, mas também os danos reversíveis após um enfarte isquémico através da quantificação dos metabolitos (Kang, et al., 2009).

6.3 Diagnóstico Histopatológico

O diagnóstico histopatológico permite confirmar a suspeita de AVC. No entanto, conforme a organização do AVC e a causa subjacente, pode haver variações.

As alterações celulares observadas no enfarte isquêmico (Fig. 9) são as mesmas que ocorrem aquando da privação de energia dos neurónios (Lahunta, 1988). Há necrose neuronal com picnose nuclear, citoplasma eosinofílico, cariólise e vacuolização (Kang, et al., 2007; Lahunta, 1988), astrócitos e células da microglia reativas na periferia da lesão (Thomsen, et al., 2017). Há também perda da coesão tecidual, infiltração de linfócitos, proliferação angioblástica e congestão de pequenos vasos sanguíneos (Kang, et al., 2007).

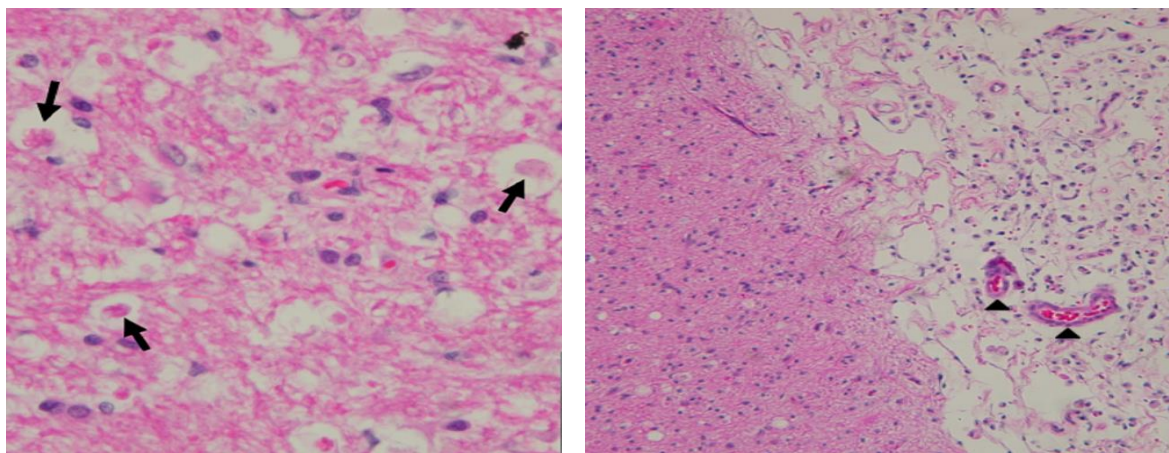


Figura 9 - À esquerda, neurónios necrosados (setas) com picnose nuclear, citoplasma eosinofílico e cariólise (coloração hematoxilina e eosina (H&E), magnificação 400x); à direita há perda de coesão tecidual, infiltração por leucócitos, congestão de pequenos vasos sanguíneos (cabeça de setas) e proliferação angioblástica (coloração H&E, magnificação 100x). Adaptado de (Kang, et al., 2007).

Nos AVC hemorrágicos observa-se um hematoma com inúmeros macrófagos e eritrócitos (Fig. 10). São constantemente identificados macrófagos com inclusões de hemosiderina (Dennler, et al., 2007; An, et al., 2015). Dependendo da cronicidade da lesão há a revascularização e deposição de colagénio com fibrose (Thomas, et al., 1997).

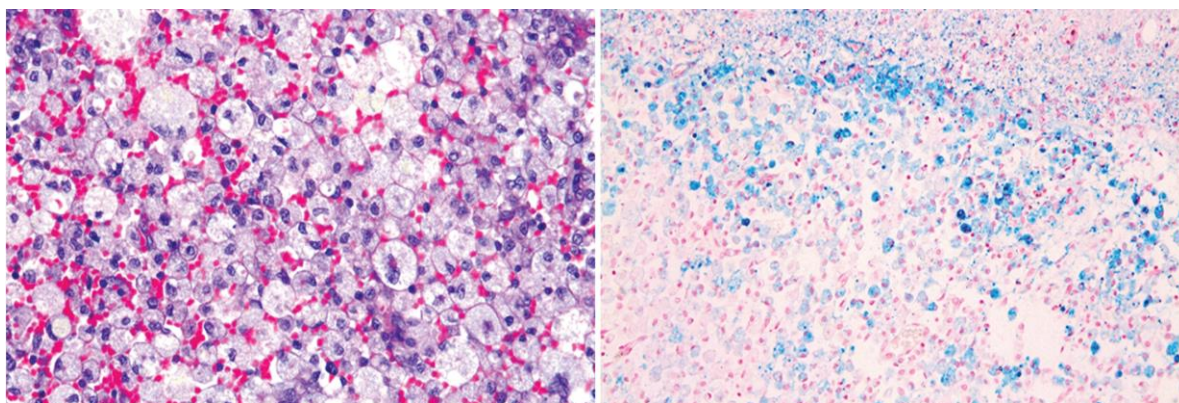


Figura 10 - Na imagem da esquerda observa-se microscopicamente áreas cavitárias com inúmeros macrófagos e eritrócitos (coloração H&E, magnificação 400x). Na imagem da direita com coloração Azul da Prússia, identificam-se macrófagos com inclusões de hemossiderina (magnificação 200x). Adaptado de (An, et al., 2015).

7. Tratamento

Não há um protocolo definido para o tratamento de AVC. Este baseia-se essencialmente num tratamento que visa estabilizar o animal e prevenir danos neurológicos adicionais. Para além das alterações provocadas pelo enfarte é crucial identificar doenças concorrentes e tratá-las (Thomas, 1996; Garosi, et al., 2005).

Aquando do AVC os parâmetros fisiológicos e neurológicos como temperatura, pressão arterial, frequência cardíaca e respiratória, nível de consciência, postura, movimentos musculares voluntários e involuntários e nervos cranianos devem ser monitorizados para avaliação da sua progressão. O agravamento dos sinais clínicos pode indicar aumento da PIC por edema vasogénico, efeito massa, continuação do AVC hemorrágico e novos enfartes, nomeadamente por deslocação de mais êmbolos e ou trombos (Thomas, 1996).

A hipertensão para além de poder ser resultado de uma doença concorrente como IRC, pode ser igualmente por dor, stresse, ou resposta fisiológica nas primeiras 72h para assegurar uma pressão de perfusão cerebral adequada na penumbra (Droste, et al., 2003; Edward, et al., 2013). Aquando de um AVC os mecanismos de regulação do fluxo de sangue cerebral na região da lesão estão ausentes, variando a PIC com a pressão arterial média. Deste modo, é necessária uma avaliação cuidada, já que ao diminuir-se a pressão arterial pode agravar-se a hipoperfusão e causar hipoxia cerebral. O tratamento da hipertensão apenas deve ser abordado se se excluïrem causas primárias e se a pressão sistólica persistir acima de 170 a 180 mm HG (Edward, et al., 2013). Se o animal tolerar administração oral dos anti-hipertensores, é preferível (Strakman, et al., 2000). Podem administrar-se inibidores da enzima de conversão da angiotensina como enalapril (0.25 - 0.5 mg/Kg *bis in die* (BID)) e benazepril (0.25 – 0.5 mg/Kg BID) ou inibidores dos canais de cálcio como a amlodipina (0.1 – 0.25 mg/Kg *semel in die* (SID)) (Hillock, et al., 2006b; Garosi, et al., 2009). Caso necessário administra-se parentericamente nitroprussiato de sódio, β -bloqueadores, inibidores dos canais de cálcio ou diuréticos (Strakman, et al., 2000).

Hipercapnia, hipoxia, hidratação excessiva, febre, hipovolemia, compressão das veias jugulares e flexão da cabeça e pescoço aumentam a PIC (Strakman, et al., 2000). O aumento da PIC pode conduzir a compressão do centro respiratório presente no tronco cerebral com consequente hipoventilação e aumento da pressão parcial de dióxido de carbono e vasodilatação com agravamento da hipertensão. A pressão parcial de dióxido de carbono deve ser mantida abaixo de 40 mm Hg (Wessmann, et al., 2009). Como os mecanismos de autorregula-

ção se encontram danificados nas áreas isquêmicas, a hiperventilação ajuda a reverter a hiper-capnia ao aumentar a pressão de perfusão por indução da vasoconstrição. A sua aplicação deve ser acompanhada da monitorização da capnografia por gasometria ou capnógrafo, já que há o risco de diminuição do retorno venoso e do débito cardíaco com agravamento da isquemia cerebral e crescentes concentrações de lactato no LCR (Hillock, et al., 2006b; Edward, et al., 2013). A oxigenação apenas é realizada em pacientes com hipoxia confirmada por oximetria ou gasometria (Wessmann, et al., 2009; Edward, et al., 2013). Em caso de elevação severa da PIC por edema cerebral está aconselhada a administração de manitol (0.25-1.0 g/Kg intravenoso durante 10 a 20 minutos repetidas a cada 8 horas) (Dewey, 2003), um diurético osmótico, que aumenta a osmolaridade do plasma e cria um gradiente osmótico entre os compartimentos intra e extracelulares com movimento de água para fora do cérebro (Donato, et al., 1994). Em adição, diminui a viscosidade do sangue com aumento do fluxo de sangue e consequente vasoconstrição. Assim, ocorre diminuição do volume sanguíneo intracerebral por ativação dos mecanismos de autorregulação nas áreas não afetadas do cérebro (Muizelaar, et al., 1983). O seu uso é contraindicado em animais hipovolémicos (Garosi, 2010). A extensão do pescoço e cabeça com elevação desta 20° a 30° são técnicas simples que ajudam a melhorar a ventilação e a perfusão cerebral (Bagley, et al., 1996).

Em caso de elevado efeito massa e edema vasogénico resultantes de hematoma, pode ser necessária a remoção cirúrgica, principalmente quando ocorre no espaço subaracnoide, para diminuir a PIC (Garosi, 2010).

A manutenção da volémia é essencial para uma PPC adequada à perfusão cerebral. A desidratação diminui a PPC ao originar hipotensão e hemoconcentração com efeitos nefastos em pequenos capilares. A administração de cristaloides em excesso resulta em edema cerebral e aumento da PIC, já os coloides artificiais (como dextrano) ou solução de cloreto de sódio a 7.5% permitem restabelecer a volemia e a PPC com maior controlo dos fluidos administrados (Korosue, et al., 1990).

Hiperglicemia é um fator de mau prognóstico, como comprovado num estudo de 122 animais com traumatismo craniano por Syring, et. al (2001), por agravamento do edema cerebral e morte celular na periferia do hematoma (Subramaniam, et al., 2005). Níveis elevados de glicemia aumentam a produção de ácido láctico e acidose celular com maiores danos neurológicos (Korosue, et al., 1990). A suplementação de glucose está assim contraindicada (Whisnant, et al., 1990).

No controlo de convulsões é preferível o uso de anticonvulsivos que não induzam a sedação, para assim avaliar com maior fiabilidade as alterações neurológicas. São assim indicados felbamato, zonisamida, gabapentina e levetiracetam (Hillock, et al., 2006b).

Os uso de glucocorticoides não demonstrou ter qualquer benefício em humanos (Dewey, 2003b), levando a efeitos secundários como aumento da coagulação, infeções secundárias e alterações gastrointestinais (Edward, et al., 2013). Por esses motivos devem ser evitados (Hillock, et al., 2006b).

O uso de fibrinolíticos aumenta o risco de hemorragia intracraniana, só sendo usados após confirmação de ausência de AVC hemorrágico ou enfarte isquémico hemorrágico. Em humanos, o ativador do plasminogénio tecidular é administrado, via intravenosa, até 3 horas após o AVC (Stroke, 1995), o que é incomportável em medicina veterinária. Embora não comprovado, a administração profilática de baixas doses de aspirina (0.5 mg/Kg via oral, SID) em animais com êmbolos cardíacos diagnosticados é uma terapia que impede a formação de coágulos por agregação plaquetária (Strakman, et al., 2000).

Perante animais não ambulatorios é imperativo haver certos cuidados de manutenção, nomeadamente trocar o decúbito para evitar úlceras, garantir a higiene e alimentação, evitando pneumonias por aspiração. A fisioterapia também pode ser associada aos restantes tratamentos (Garosi, et al., 2009). A aplicação de um programa de reabilitação motora já a partir dos 5 dias pós-enfarte permite que a recuperação motora seja mais célere, tal como comprovado no estudo de Biernaskie, et al. (2004). Quanto mais cedo se iniciar, maior vai ser a resposta e a plasticidade estrutural das áreas cerebrais não afetadas do córtex motor (Biernaskie, et al., 2004).

Em medicina humana a aposta do tratamento de AVC está no uso de técnicas neuroprotetoras. O objetivo destas é reduzir os danos na penumbra antes e após a reperfusão, bem como a recuperação e a plasticidade neuronal (Rajah, et al., 2017) e baseiam-se em estratégias que visam interromper a cascata de dano celular durante um enfarte (Ginger, 2008). Entre elas imunomoduladores para diminuir a resposta inflamatória; antioxidantes que reduzem os danos oxidativos provocados pelos radicais livres; redutores da excitotoxicidade do glutamato como antagonista dos recetores *N*-metil-D-aspartato; inibidores de canais de cálcio, entre outros como a indução de hipotermia que atinge diversos mecanismos que favorecem os danos celulares. Esta diminui o metabolismo celular com decréscimo do gasto de ATP e da acidose, o influxo de cálcio, a produção de radicais livres, altera o sinal apoptótico, inibe a inflamação e a síntese de citocinas, assim como o impacto dos neurotransmissores excitatórios (Karsy, et al., 2017;

Rajah, et al., 2017). A maioria ainda se encontra em estudo, mas apresenta resultados que, embora ainda não muito favoráveis, parecem conduzir ao desenvolvimento de estratégias promissoras que reduzirão o impacto e morbidade associados aos AVC (Edward, et al., 2013; Karsy, et al., 2017; Rajah, et al., 2017).

8. Prognóstico

O prognóstico de AVC é favorável quando não há nenhuma doença concorrente, a gravidade dos sinais clínicos é baixa e quando a resposta ao tratamento de suporte é positiva (Garosi, et al., 2005; Garosi, 2010; Gredal, et al., 2013). Alguns animais acabam por ser eutanasiados pela gravidade da doença concorrente ou pela ausência de melhoria dos sinais clínicos (Garosi, et al., 2005). Os que recuperam, mesmo que permaneçam com défices neurológicos, podem voltar a sofrer enfartes cerebrais, tal como comprovado no estudo de Garosi, et al. (2005), em que 5 dos 23 cães que permaneceram vivos, após 5 a 10 meses sofreram novos AVC. Quatro destes apresentavam uma condição médica concorrente diagnosticada. Este estudo concluiu que o prognóstico de AVC é razoável a bom, já que 75% dos animais sobreviveram, recuperando com tratamento de suporte em poucas semanas, ficando sem sequelas ou permanecendo com défices neurológicos, mas inferiores relativamente ao momento do diagnóstico. Para além disso, verificou que não havia associação entre prognóstico e tipo (lacunar ou territorial) ou localização do enfarte. Gredal, et al. (2013) apurou que, 30 dias após o enfarte, animais com lesões isquémicas do lado direito estavam associados a menor sobrevivência, tendo 3.9 vezes maior a probabilidade de morte que em animais com enfartes isquémicos do lado esquerdo. Este não encontrou relação entre a idade, género e condição corporal do animal, tamanho da lesão e presença de convulsões e o seu prognóstico. Relativamente aos défices neurológicos e outras alterações que possam permanecer após o enfarte, estão relacionadas com a localização e volume do enfarte (Saunders, et al., 1995; Schiemanck, et al., 2006; Hofmeijer, et al., 2008).

Embora os AVC hemorrágicos sejam menos comuns que os enfartes isquémicos, têm pior prognóstico, havendo maior mortalidade (Bogousslavsky, et al., 1988; McConnell, et al., 2005b).

CAPÍTULO II – ESTUDO RETROSPECTIVO

1. Objetivo

A parte prática desta dissertação consiste num estudo retrospectivo sobre enfartes cerebrais em cães consultados na clínica veterinária Referência Veterinária, e pretende determinar, através dos sinais apresentados por estes, o tipo de AVC, a sua localização, doenças concorrentes, género, raça e idades mais frequentes, assim como o seu prognóstico.

2. Materiais e Métodos

Os métodos deste trabalho baseiam-se nos estudos de Garosi, et al. (2005 e 2006), por serem os mais completos e descritivos da bibliografia existente.

O historial clínico de cães com suspeita de AVC que realizaram RM do neurocrânio na Referência veterinária de 26 de março de 2012 a 8 de novembro de 2016 foi revisto. Destes, apenas foram incluídos animais com sinais neurológicos de apresentação aguda não progressiva superior a 24 horas e com exame físico, exame neurológico, hemograma completo, bioquímica renal e hepática. Foram excluídos do estudo animais com resolução do estado clínico inferior a 24 horas e ou ausência de seguimento após RM.

Para determinar a presença de doenças concorrentes, realizou-se um inquérito telefónico aos centros de atendimento médico-veterinário que referenciaram os animais. Neste foram solicitados os exames realizados, dos quais se enumera: hemograma, bioquímica sérica (renal, hepática, ionograma, colesterol total, glucose), urianálise, parâmetros da coagulação (tempo de trombina (TT), tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA), tempo de protrombina (TP), produtos da degradação da fibrina (PDFs), concentração de fibrinogénio, atividade da antitrombina III e D-dímeros), raio-X torácico e abdominal, ecografia abdominal, eletrocardiograma (ECG), ecocardiografia, medição da pressão arterial média, perfil da tiroide (medição da concentração da tiroxina (T4) e hormona estimulante da tiroide (TSH)) e adrenais (teste de estimulação da hormona adrenocorticotrópica (ACTH), teste de supressão com baixas doses de dexametasona e rácio (cortisol:creatinina) na urina), pesquisa de *Leishmania infantum*, *Angiostrongylus vasorum* e *Dirofilaria immitis*. Para além disso, pediu-se informação da evolução dos animais após diagnóstico presuntivo por RM.

A colheita e análise de LCR (aspeto, contagem celular, citologia e concentração de proteínas), quando realizada, foi considerada compatível com AVC quando se encontrava elevada a concentração de proteínas, neutrofilia moderada ou pleocitose mononuclear, xantocromia, hemossiderose ou análise normal.

O estudo de RM, obtido com a máquina Vet-MR® ESAOTE 0,2 Tesla (T), incluiu sequências T1W pré e pós contraste com gadolínio (Dotarem® Laboratórios Guerbet®) - 0.2 ml/Kg -, T2W e FLAIR em planos sagital, dorsal e transversal.

Consideraram-se enfartes cerebrais isquêmicos se as lesões eram definidas e delimitadas ao território vascular das artérias cerebrais principais (artéria cerebral rostral, artéria cerebral média, artéria cerebral caudal, artéria cerebelar rostral e artéria cerebelar caudal, ou um dos seus ramos) ou perfurantes; confinadas à substância cinzenta e ou à substância branca por a substância cinzenta se encontrar substancialmente afetada. Na RM as lesões eram iso a hipointensas em T1W, hiperintensas em T2W e FLAIR e efeito massa ausente a ligeiro. No caso de um AVC hemorrágico, a intensidade de sinal dependeria do tempo entre o AVC e a execução da RM, tal como descrito na tabela 5.

Tabela 5 – Intensidade de sinal esperada nas sequências T1W, T2W e FLAIR, nas diferentes fases de um AVC hemorrágico. Fase hiperaguda (menos de 24 horas), aguda (1 a 3 dias), subaguda (4 a 14 dias) e crónica (mais de 2 semanas).

Sequências	Hemorrágico Fase Hiperaguda	Hemorrágico Fase Aguda	Hemorrágico Fase Subaguda	Hemorrágico Fase Crónica
T1W	Isointenso	Hipointenso	Hiperintenso	Hipointenso
T2W	Iso a hiperintenso	Hipointenso	Hipointenso	Hipointenso
FLAIR	Iso a hiperintenso	Hipointenso	Hipointenso	Hipointenso

A partir do estudo de RM foi determinado o tipo de enfarte cerebral (territorial ou lacunar), localização (telencéfalo, tálamo, cerebelo, tronco cerebral ou multifocal), intensificação após contraste relativamente ao início dos sinais clínicos neurológicos e presença (hemorrágico) ou ausência (pálido) de hemorragia associada ao enfarte cerebral isquémico.

Para cada cão foi registada a sua idade, género, raça, tamanho (raças pequenas ≤ 15 Kg e grandes > 15 Kg), tempo entre o enfarte e a realização da RM e presença de doenças concorrentes aquando do AVC. Foi considerado presença de hipertensão sistémica quando a pressão sistólica > 160 mm Hg e ou diastólica > 120 mm Hg (Garosi, et al., 2005). A evolução foi definida como excelente no caso de o animal recuperar totalmente, boa se melhorar, mas permanecendo com défices neurológicos, e má se não existirem melhoras ou se houver deterioração dos sinais neurológicos resultantes de novos AVC.

3. Resultados

Dezassete animais foram incluídos no estudo por cumprirem os critérios de inclusão -tabela 6. Destes, 11 são machos (4/11 castrados) e 6 são fêmeas (3/6 ovariectomizadas).

Tabela 6 - Descrição da raça, idade, tempo entre o início dos sinais clínicos e a RM (t), ganho de sinal após contraste (GS), tipo de enfarte, localização, território vascular e sinais clínicos de cada cão.

Cão	Raça	Idade (anos)	t (dias)	GS	Tipo de Enfarte	Localização	Território Vascular	Sinais Clínicos
1	Labrador Retriever	12	3	Leve	Territorial	Telencéfalo	a. cerebral média	Dificuldade manter postura; resposta de ameaça ausente ipsilateral; Síndrome Horner contralateral
2	Golden Retriever	13	3	Leve	Lacunar	Tronco cerebral	a. perfurantes	Alerta; tetaparesia não ambulatória; pleurotônico contralateral; reações posturais alteradas ipsilaterais; estrabismo posicional contralateral
3	Epagneul Breton	13		Leve	Multifocal	Telencéfalo e tálamo (mesmo lado)	a. cerebral média e perfurantes	Deprimido; dificuldade manter estação; reações posturais alteradas ipsilaterais; estrabismo bilateral ipsilateral; resposta ameaça ausente contralateral e heminegligência contralateral
4	Parson Russel Terrier	13	93	Leve	Territorial	Telencéfalo	a. cerebral média	Deprimido, círculos ipsilaterais, amaurose contralateral, resposta de ameaça ausente contralateral
5	Serra da Estrela	11	1	Nula	Territorial	Telencéfalo	a. cerebral média	Estupor; reações posturais ausentes contralaterais, resposta de ameaça não aplicável
6	Caniche	5	1	Leve	Lacunar	Tronco cerebral	a. perfurantes	Deprimido, pleurotônico contralateral; círculos contralaterais apertados; estrabismo ventral contralateral; ausência reflexos oculocefálicos; miose bilateral
7	Golden Retriever	5	4	Leve	Lacunar	Tálamo	a. perfurantes	Estupor; pleurotônico contralateral; dificuldade manter estação; estrabismo convergente contralateral; hipalgesia facial contralateral; resposta de ameaça não aplicável
8	Cocker Spaniel	10	1	Leve	Territorial	Cerebelo	a. cerebelar rostral	Deprimida; dificuldade manter estação; síndrome vestibular paradoxal
9	Indeterminado	13	4	Leve	Multifocal	Cerebelo, tálamo e tronco cerebral (mesmo lado)	a. cerebelar rostral e perfurantes	Estupor; pleurotônico contralateral; reações posturais ausentes nos quatro membros; estrabismo lateral contralateral; resposta de ameaça não aplicável
10	Pastor Alemão	12		Leve	Territorial	Cerebelo	a. cerebelar rostral	Alerta, postura descerebelada; reações posturais ausentes ipsilaterais; estrabismo bilateral ipsilateral; nistagmo ipsilateral vertical e horizontal com componente rápida para o lado da lesão; resposta aversão narina esquerda diminuída
11	Indeterminado	11	9	Leve	Territorial	Telencéfalo	a. cerebral média	Deprimido; círculos ipsilaterais; arrasta bípode ipsilateral; cabeça inclinada ipsilateral; hipalgesia ligeira da face ipsilateral; estrabismo posicional ipsilateral
12	Indeterminado	11	4	Leve	Lacunar	Tronco cerebral	a. perfurantes	Deprimido; tetraparesia não ambulatória; pleurotônico contralateral; reações posturais ausentes no bípode contralateral e diminuídas no ipsilateral; resposta de ameaça diminuída contralateral; narina contralateral com resposta de aversão diminuída; reflexo palpebral diminuído contralateral
13	Chow-chow	5	11	Leve	Territorial	Cerebelo	a. cerebelar rostral	Alerta; ataxia; hipermetria ipsilateral; síndrome vestibular paradoxal
14	Pug	0.58	7	Leve	Multifocal	Tálamo bilateral e tronco cerebral (esquerda)	a. perfurantes	Deprimido, hipermetria quatro membros; inclinação cabeça para esquerda; reações posturais diminuídas no bípode esquerdo; estrabismo posicional olho esquerda
15	Indeterminado	10	9	Leve	Territorial	Cerebelo	a. cerebelar rostral	Hipermetria ipsilateral
16	Rough Collie	9	7	Leve	Lacunar	Tálamo	a. perfurantes	Deprimido; resposta de ameaça ausente ipsilateral
17	Chow-chow	2	30	Leve	Territorial	Telencéfalo	a. cerebral média	Deprimido; ataxia propriocetiva bípode contralateral; heminegligência contralateral; resposta de ameaça ausente contralateral

Tabela 7 – Raças de cães com enfartes cerebrais isquêmicos incluídos no estudo

Raça	Número de Animais
Chow-chow	2
Golden Retriever	2
Caniche	1
Cocker Spaniel	1
Epagneul Breton	1
Labrador Retriever	1
Parson Russel Terrier	1
Pastor Alemão	1
Pug	1
Rough Collie	1
Serra da Estrela	1

Onze raças puras diferentes e 4 animais de raça indeterminada foram incluídos no estudo, tal como descrito na tabela 7. Dez são animais de grande porte (58.8%) e 7 de pequeno porte (41.2%). A idade média foi 9.2 anos, num intervalo de idades de 7 meses a 13 anos.

Relativamente às raças grandes, 4 (40%) tiveram enfartes territoriais do telencéfalo, 2 (20%) territoriais do cerebelo, 2 (20%) lacunares do tálamo, 1 (10%) lacunar do tronco cerebral e 1 (10%) multifocal. Nas pequenas, 2 tiveram enfartes territoriais do cerebelo (28.6%), 2 lacunares do tronco cerebral (28.6%), 2 multifocais (28.6%) e 1 territorial do telencéfalo (14.3%). Na análise na RM, todas as lesões eram iso ou hipointensas em T1W, hiperintensas em T2W e FLAIR. Apenas foi possível determinar o tempo desde o início dos sinais clínicos à realização da RM em 15 dos 17 cães. A média foi de 12.5 dias, num intervalo de 1 a 93 dias. O ganho de sinal após contraste era nulo a leve na periferia, tendo mais de 94% de ganho de sinal após contraste leve na periferia da lesão. Todas as sequências foram sugestivas de enfarte cerebral isquémico pálido.

A figura 11 demonstra a distribuição em percentagem das diferentes localizações dos enfartes cerebrais, havendo mais cães com enfartes do telencéfalo, seguidos pelo cerebelo, sendo o tálamo o menos afetado. Todos os animais com enfartes territoriais do telencéfalo (5/17) correspondiam ao território vascular da artéria cerebral média (Fig. 12), os territoriais cerebelares (4/17) estavam incluídos no território vascular da artéria cerebelar rostral (Fig. 13) e os lacunares do tronco cerebral - Fig. 14 - (3/17) e tálamo - Fig. 15 - (2/17) das artérias perfurantes da artéria basilar. Os multifocais (3/17) ocupavam no cão 3 o território vascular da artéria cerebral média e perfurantes da artéria basilar, afetando o telencéfalo e tálamo, res-

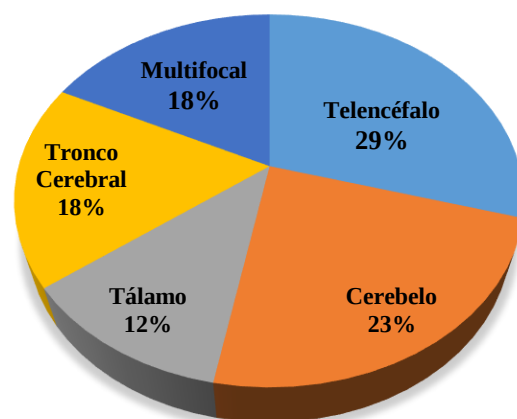


Figura 11 - Frequência de enfartes cerebrais isquêmicos de acordo com a localização.

petivamente. No cão 9 (Fig. 16) o território vascular do enfarte correspondia à artéria cerebelar rostral (cerebelo) e perfurantes (tálamo e tronco cerebral) e no cão 14 às artérias perfurantes da artéria basilar (tálamo e tronco cerebral).

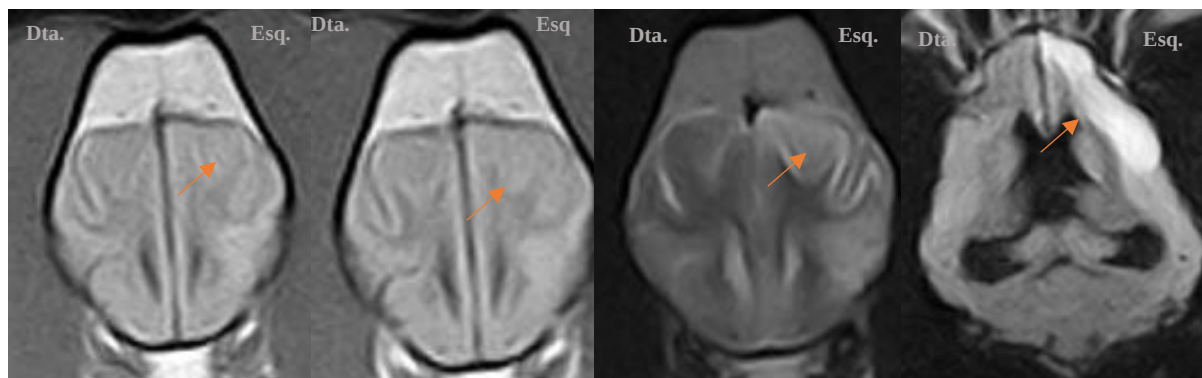


Figura 12 - Imagens de RM do cão 17. Sequências T1W, T1W pós-contraste, T2W transversais e FLAIR dorsal, respectivamente da esquerda para a direita. Lesão (setas) hiperintensa em T2W e FLAIR que afeta as regiões frontal, parietal e parte da temporal do hemisfério cerebral esquerdo. Não se deteta efeito de massa, e a substância cinzenta parece mais afetada que a branca. Nota-se muito tênue intensificação pós-contraste.

Os sinais clínicos variaram consoante as regiões afetadas e doenças concorrentes, estando descritos na tabela 7 para cada animal incluído no estudo. Adicionalmente identificaram-se otopatias médias (com acumulação de fluido) no cão 1 (ipsilateral ao enfarte), 7 (contralateral ao enfarte) e 13 (ipsilateral ao enfarte), podendo também alguns sinais de déficit neurológico estarem associados às otopatias. Aquando da realização da RM foram identificadas em dois cães – 8 e 12 - áreas de presumíveis enfartes cerebrais antigos (Fig. 17). No 8 apresentava-se como uma área de cavitação no hemisfério cerebral direito, correspondente a reabsorção de tecido malácio antigo. O 12 continha duas lesões, ambas hipointensas em T1W e FLAIR e hiperintensas em T2W, na porção lateral do núcleo caudado direito e no tálamo direito centro-medial.

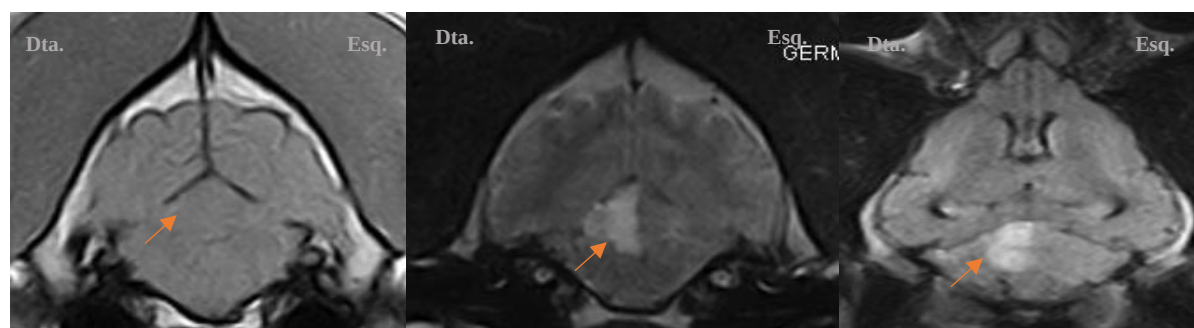


Figura 13 - RM do cão 10. Sequências transversais T1W e T2W e dorsal FLAIR, respectivamente da esquerda (esq.) para a direita (dta.). Observa-se uma lesão (setas) que afeta o hemisfério cerebelar direito rostralmente que respeita a linha média sem a ultrapassar, e sem causar efeito de massa. Ela é hiperintensa em T2W e FLAIR, iso a hipointensa em T1W.

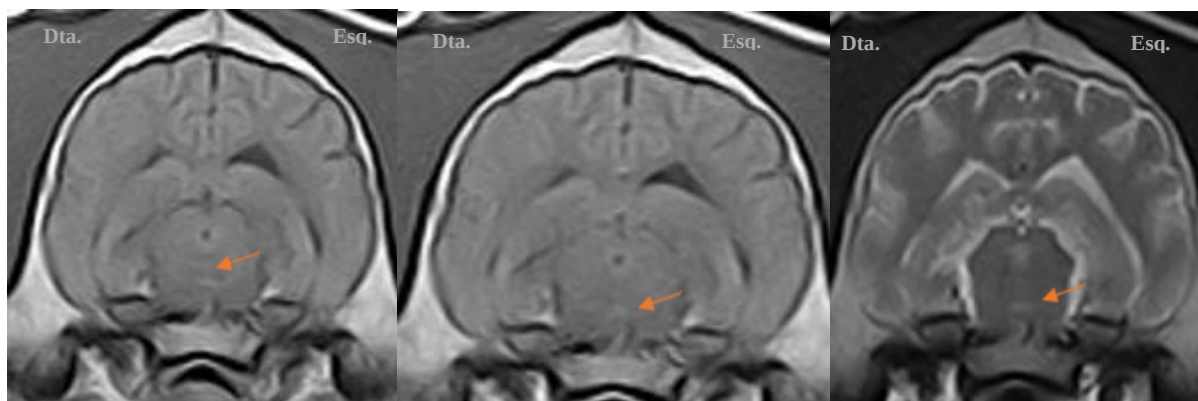


Figura 14 - RM do cão 2, com seqüências transversais T1W, T1W pós- contraste e T2W da esquerda para a direita, respetivamente. Observa-se uma pequena área (1x3 mm) – setas -hiperintensa em T2W localizada no tegmento mesencefálico, na sua porção caudal (transição com a protuberância). Esta área é iso a hipointensa em T1W, não causando efeito de massa, nem intensificando significativamente após contraste.

A pesquisa de doenças concorrentes foi realizada em todos os animais. A glicemia foi avaliada em 11/17 cães, sem alterações. Em 5/17 cães realizou-se urianálise, no cão 8 apenas se determinou a densidade urinária, nos 7, 11 e 15 fez-se urianálise tipo I e no 12 do tipo II, sem se terem verificado alterações. Em 4 animais determinou-se o colesterol total, havendo hipercolesterolemia em 2 (cão 2 e 3). Em 10/17 realizou-se o perfil da tiroide, e destes 5 eram hipotireoideos (cães 3,7,11,16,17). O cão 3 tinha hipotireoidismo e concomitantemente hipercolesterolemia. A pesquisa de alterações nas adrenais apenas foi executada em 2 animais, sendo ambos diagnosticados com hiperadrenocorticismismo (cães 10 e 12). Em 7 cães pesquisaram-se alterações nos parâmetros da coagulação, tendo 2 alterações. O cão 5 e 6 tinham TTPA e TP elevados e fibrinogénio baixo, diferindo na medição de TT, já que o cão 5 tinha TT ligeiramente inferior ao tempo de referência e o 6 encontrava-se elevado. Procedeu-se à medição dos D-dímeros em 7/17 animais, 4/7 apresentaram valores acima do limite superior de referência (cães 5, 7, 10 e 14). Dos que realizaram a medição do TT, TTPA, TP e fibrinogénio, apenas o cão 5 tinha também alterações nos D-dímeros.

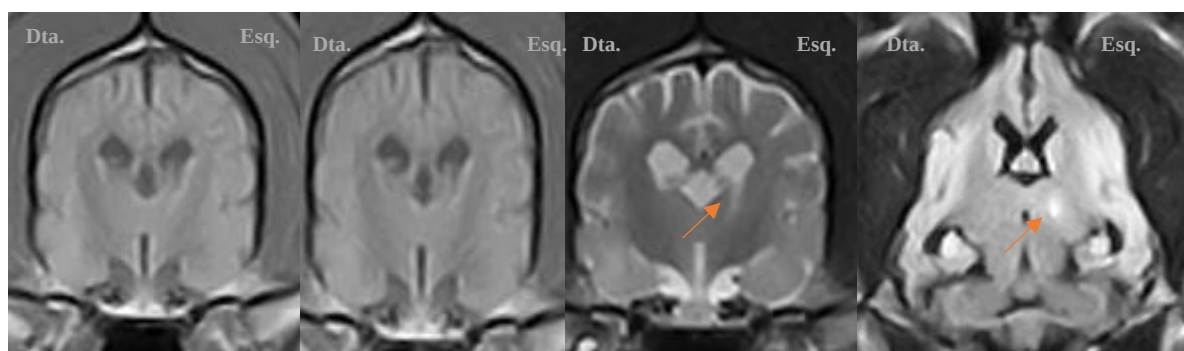


Figura 15 - Imagens de RM do cão 16. Sequências T1W, T1W pós-contraste, T2W transversais e FLAIR dorsal, respetivamente da esquerda para a direita. Lesão focal hiperintensa em T2W e FLAIR, isointensa em T1, localizada no tálamo dorso-rostro-medial esquerdo. Muito ténue ganho de sinal pós-contraste na periferia.

Em 10/17 procedeu-se à colheita de LCR, contudo, apenas 6/10 (cães 1 a 6) não tinham sido medicados com antibiótico e ou corticoesteroides.

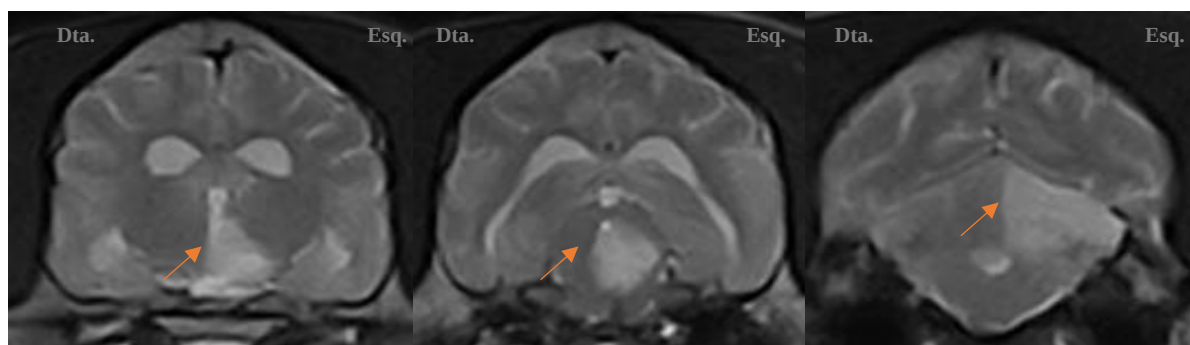


Figura 16 - Sequências T2W transversais do cão 9. Da esquerda para a direita identifica-se os múltiplos enfartes cerebrais, hiperintensos em T2W, sofridos no tálamo esquerdo ventromedial, tronco cerebral esquerdo e porção rostral do hemisfério cerebelar esquerdo, respetivamente.

Obteve-se a pressão arterial sistólica em 6/17 cães, tendo 3/6 (cães 8, 11 e 12) hipertensão arterial sistêmica. Destes 3, destaca-se o cão 11 hipotireoideo e 12 com hiperadrenocorticismo.

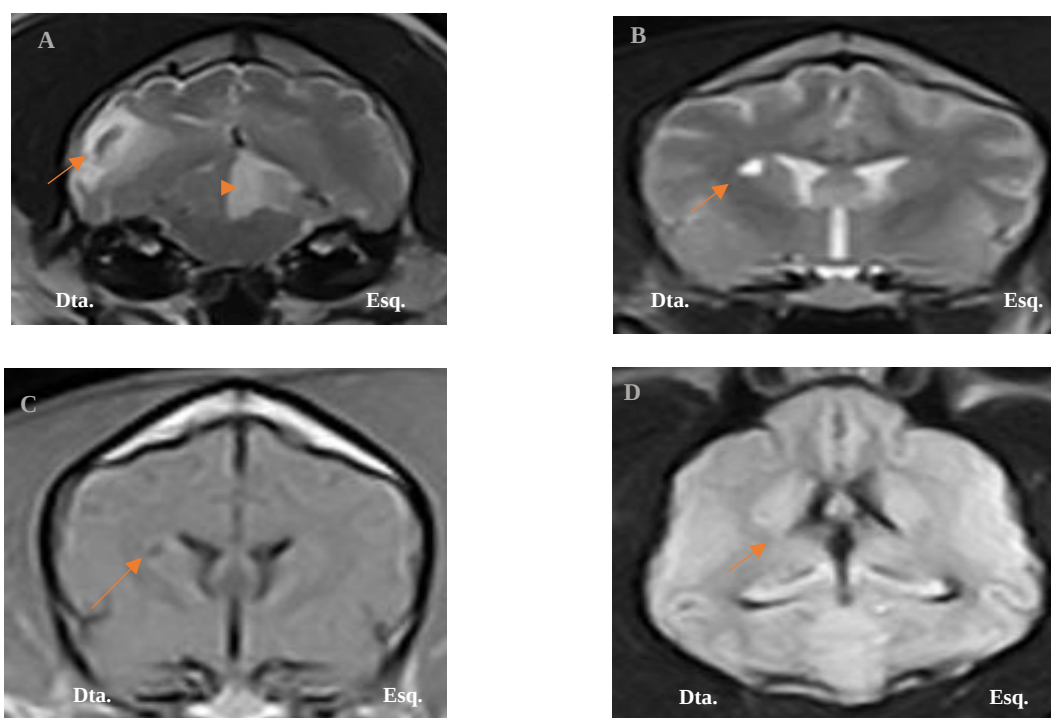


Figura 17 - Sequência T2W em plano transversal do cão 8, com área cavitária (seta) de periferia hiperintensa e central hipointensa correspondente a um enfarte cerebral antigo no hemisfério cerebral direito e uma área triangular hiperintensa no hemisfério cerebelar esquerdo (cabeça de seta) – enfarte recente (A). B, C e D são sequências transversais em T2W e T1W, e dorsal FLAIR, respetivamente. Estas imagens de RM do cão 12 mostram um dos enfartes antigos (setas) – lateral ao núcleo caudado direito -, hiperintenso em T2W e hipointenso em T1W e FLAIR.

Análises serológicas para pesquisa de *Leishmania infantum*, *Angiostrongylus vasorum* e *Dirofilaria immitis*, foram obtidas em 3, 1 e 5 dos 17 cães, respectivamente, com resultados negativos para a presença dos parasitas.

Exames complementares de imagem como raio-X torácico (10/17) e abdominal (3/17), ecografia abdominal (7/17), ecocardiografia (6/17) e TC cranioencefálica (3/17) e abdominal (2/17) apenas foram executados em alguns cães. ECG foi efetuada em dois animais, sem alterações substanciais. Um *shunt* da veia mesentérica e uma massa no polo cranial do testículo esquerdo foi identificado no cão 7 por ecografia e TC abdominal. Este tinha níveis elevados das enzimas fosfatase alcalina, alanina aminotransferase e aspartato aminotransferase. Na ecocardiografia de 3/6 animais foi possível identificar uma doença valvular mitral de estágio B1 (cão 10), uma hipertrofia (cão 12) e uma diminuição da espessura do átrio por congestão cardíaca (cão 17) associada a hipotireoidismo.

No total 13/17 animais apresentaram doenças concorrentes (tabela 8), muitos deles com doenças múltiplas, no entanto, hipotireoidismo (5/17), hiperadrenocorticismismo (2/17) e mastocitoma (2/17) foram as mais frequentes (tabela 9).

A evolução dos animais (tabela 7) foi variável, tendo falecido 9/17. Por consequência da gravidade da doença foram eutanasiados 6/9 cães. O cão 2 com mastocitoma escrotal e hemangiossarcoma (esplenectomizado), cão 8 com neoplasia mamária de grau V e hipertensão, os 2 cães com hiperadrenocorticismismo e 2 hipotireoideos (cão 11 com neoplasia esplênica mesenquimatosa e hipertensão). Os restantes 3/9 que faleceram foram eutanasiados por não se observarem melhorias nos défices neurológicos ou por agravamento destes secundariamente a novos AVC. Destes três o cão 3 e 7 tinham hipotireoidismo e o 9 uma massa na retrofaringe identificada aquando a realização da RM. O cão 7 apresentava concomitantemente hipercolesterolemia e D-dímeros elevados aquando o AVC. No cão 3 (Fig.18) e 7 realizou-se necropsia



Figura 18 - Na fotografia observa-se descoloração da artéria cerebral média (seta).

encefálica e diagnóstico histológico. No 3 detetaram-se áreas de necrose focal extensa e irregular no telencéfalo que se estendiam parcialmente ao núcleo caudado, tálamo, hipocampo, giro cingulado e mesencéfalo, com perda de tecido nervoso e infiltração de células *gitter*, revascularização por capilares neoformados e deposição de colagénio perivascular. As artérias e arteríolas da área necrosada continham no seu lúmen agregados de células neoplásicas associadas a deposição de fibrina (trombos). O giro

cingulado e o córtex occipital apresentavam hemorragias extensas e multifocais. O diagnóstico foi de encefalopatia necrosante isquêmica crônica com oclusão da artéria cerebral média e seus ramos por tromboembolismo tumoral metastático.

Tabela 8 - Descrição, para cada cão incluído no estudo, das doenças concorrentes e evolução após o enfarte.

Cão	Doença concorrente	Evolução
1	Nenhuma	Excelente
2	Hemangiossarcoma; mastocitoma escrotal	Morreu por doença
3	Hipotireoidismo	Morreu por novo enfarte
4	Nenhuma	Boa
5	Massa vulvar	Excelente
6	<i>Shunt</i> porto-sistêmico com a veia mesentérica; massa polo cranial testículo esquerdo	Boa
7	Hipotireoidismo, mastocitoma	Morreu por ausência de melhorias
8	Neoplasia mamária estadio V	Morte por doença
9	Massa na retrofaringe	Morte por ausência de melhorias
10	Hiperadrenocorticismo; doença valvular mitral B1	Morte por doença
11	Hipotireoidismo; neoplasia esplênica mesenquimatosa	Morte por doença
12	Hiperadrenocorticismo; hipertrofia ventricular	Morte por doença
13	Piômetra	Boa
14	Nenhuma	Boa
15	Nenhuma	Boa
16	Hipotireoidismo	Morte por doença
17	Hipotireoidismo; hepatopatia metabólica; diminuição da espessura do átrio esquerdo por regurgitação	Boa

No cão 7 a artéria basilar e ramos da artéria cerebral média e rostral tinham depósitos de colesterol, vacuolizações lipídicas e macrófagos com lípidos, havendo áreas de destruição da túnica íntima e média. O lúmen da artéria basilar continha trombos com deposição de colesterol, vacuolizações lipídicas, fibrina ou colagêneo, de pigmento amarelo e células espumosas. O diagnóstico foi enfarte cerebral por aterosclerose basilar e cerebral. Dos 8/17 animais que sobreviveram 2 recuperaram totalmente e 6 melhoraram significativamente, permanecendo com alguns défices neurológicos, dos quais se destacam convulsões e cabeça inclinada. Estes foram revistos pelos centros de atendimento médico-veterinário que os referenciaram, em média, 1 ano e 4 meses após a realização da RM.

Tabela 9 - Doenças concorrentes identificadas

Doenças Concorrentes	Número de animais
Hipotireoidismo	5
Hiperadrenocorticismo	2
Mastocitoma	2
Doença valvular mitral B1	1
Hemangiossarcoma	1
Hepatopatia Metabólica	1
Massa Retrofaringe	1

Massa testicular	1
Massa Vulvar	1
Neoplasia esplénica mesenquimatosa	1
Neoplasia mamária com metastização	1
Piômetra	1
<i>Shunt</i> porto-sistémico com a veia mesentérica	1

CAPÍTULO III – DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

Através dos resultados obtidos com os materiais e métodos considerados foi possível identificar enfartes cerebrais isquêmicos presumidos do tipo territorial e lacunar, ou seja, do território vascular de artérias de grande e pequeno diâmetro, pela mesma ordem. Contrariamente ao descrito pela maioria da literatura, em que identifica os enfartes territoriais do cerebelo como os mais frequentes (Bagley, et al., 1988; Joseph, et al., 1988; Berg JM, 2003; McConnell, et al., 2005b; Irwin, et al., 2007; Negrin, et al., 2009; Thomsen, et al., 2016). Neste estudo foram os segundos mais reconhecidos (23%), antecidos dos territoriais do telencéfalo (29%). Tal como o presente estudo, H. Gredal *et al.* (2013) diagnosticou 15 dos 22 cães incluídos no seu estudo com enfartes territoriais do telencéfalo. Relativamente aos enfartes cerebelares, todos correspondiam ao território vascular da artéria cerebelar rostral, indo ao encontro da bibliografia. Contudo, enfartes cerebelares no território vascular da artéria cerebelar caudal, embora raros, também se encontram descritos (Negrin, et al., 2009; Gredal, et al., 2013). Contrariamente ao estudo de Garosi L. *et al.* (2005) com 33 cães, em que determinaram uma associação significativa entre a ocorrência de enfartes cerebelares territoriais em raças pequenas e enfartes lacunares do tálamo e mesencéfalo em raças grandes, nos 17 animais analisados 4/10 cães grandes tiveram enfartes territoriais do telencéfalo, tendo as raças pequenas, em igual frequência, enfartes territoriais do cerebelo, do tronco cerebral e multifocal. Todas estas disparidades podem ser explicadas pelo reduzido número da amostra do estudo.

Todos os 17 cães sofreram, presumivelmente por diagnóstico com RM, enfartes cerebrais isquêmicos pálidos, visto todas as sequências serem iso a hipointensas em T1W e hiperintensas em T2W e FLAIR. Tal como descrito na tabela 6, a RM foi realizada em diferentes tempos após o aparecimento dos sinais clínicos, desde 1 a 93 dias. Como tal, em caso de hemorragia na fase aguda, todas as sequências usadas seriam hipointensas; na subaguda T1W hiperintenso e T2W e FLAIR hipointensos e na crónica todas hipointensas. Tal padrão nunca se verificou.

Seria esperado que apenas a partir do 3º dia após o início dos défices neurológicos existisse leve intensificação pós-contraste na periferia e mais marcado a partir do 7º dia (Garosi, et al., 2006). No cão 5 não houve ganho de sinal pós-contraste, mas no 6 e 8 verificou-se um leve e irregular ganho de sinal na periferia. Apesar de anamnese detalhada, não se descarta a hipótese de os proprietários não se terem apercebido do aparecimento dos sinais clínicos mais cedo e, como tal, pensarem que o AVC tivesse ocorrido apenas há 1 dia. Outra hipótese é a

possibilidade de não se tratarem de AVC, mas de uma doença inflamatória/infeciosa ou neoplásica como gliomas de baixo grau em que a intensificação pós-contraste pode ser leve a ausente (Cherubini, et al., 2005; Young, et al., 2011; Bentley, et al., 2016). Apenas em 15 cães foi possível determinar o tempo entre o aparecimento das alterações neurológicas e a RM. 12/15 fizeram a RM 3 ou mais dias após a RM, com ganho de sinal pós-contraste leve na periferia. Não foi verificada intensificação após contraste mais marcada a partir do 7º dia.

Nos cães 4, 14 e 17 foi realizado TC poucos dias após o início dos défices neurológicos, não tendo sido detetadas alterações do neurocrânio. Contudo, embora mais tardiamente, procedeu-se a exame com RM, detetando-se enfartes cerebrais isquémicos. Deste modo, parece estar de acordo com a literatura, ao não eleger a TC como método de pesquisa de AVC isquémicos, principalmente na fase aguda. Este fato deve-se a que a TC disponibiliza uma menor diferenciação dos tecidos moles, artefactos que encobrem as lesões e a incapacidade de visualização detalhada em múltiplos planos (Thomas, 1996; Bralow, 2002; Platt, et al., 2003)

Os animais 8 e 12 tinham lesões compatíveis com enfartes cerebrais antigos e o 1, 7 e 13 otopatias médias com acumulação de fluidos no ouvido médio, detetadas por RM. Em adição aos sinais clínicos das regiões anatómicas de enfartes recentes, também défices neurológicos persistentes de enfartes antigos podem estar presentes, explicando um exame neurológico dissociado da região cerebral afetada. Concomitantemente, outros sinais neurológicos, que não relacionados com os AVC, podem ser encontrados no exame neurológico, tais como síndromes vestibulares periféricos.

A maioria dos animais incluídos nesta investigação eram geriátricos (9.2 anos de idade média) e maioritariamente machos (11/17). Nos artigos consultados essa também parece ser a população mais encontrada, não tendo ainda sido estabelecida uma relação estatisticamente significativa entre a idade ou género com o aparecimento de enfartes cerebrais (McConnell, et al., 2005b; Garosi, et al., 2006; Gredal, et al., 2013). As raças Chow-Chow (2/17) e Golden retriever (2/17) foram as mais encontradas. Sabe-se que especialmente o Golden retriever (Milne, et al., 1981; Panciera, 1994; Greco, 2002), mas também o Chow-Chow (Greco, 2002) têm maior risco de desenvolver hipotiroidismo. De fato, os cães 7 e 17 foram diagnosticados com hipotiroidismo, tendo o 7 hipercolesterolemia associada. Ao hipotiroidismo está associada a formação de ateromas na parede dos vasos que, por sua vez, podem conduzir a AVC por oclusão destes ou por êmbolos que interrompem a circulação sanguínea cerebral (Joseph, et al., 1988; Hess, et al., 2003; Higgns, et al., 2006). O Golden retriever tem uma maior predisposição a desenvolver certas neoplasias como os hemangiossarcomas (Brown, et al.,

1985; Pastor, 2002). No estudo de Garosi, et al. (2006) os hemangiossarcomas estavam entre as doenças mais frequentes em cães com enfartes cerebrais. O cão 2, da raça Golden retriever, também foi diagnosticado com um hemangiossarcoma esplênico, mas esplenectomizado um ano antes do enfarte. Todavia, não se pode descartar a possibilidade de recorrência noutro local ou mesmo metastização que pudesse estar relacionada com o AVC sofrido.

Em quatro cães houve suspeita de tromboembolismo – cães 5, 7, 10 e 14. Em todos os valores de D-dímeros encontravam-se acima do limite superior de referência. Os D-dímeros são um dos produtos da degradação da fibrina, sendo um indicador da ativação da trombina e plasmina e, como tal, da ativação da coagulação (Nelson, et al., 2003). O cão 5 tinha concomitantemente alterações noutros parâmetros da coagulação (TP, TTPA elevados e concentração de fibrinogénio baixo) o que sugeria CID, embora sem sinais exteriores visíveis como petéquias ou equimoses (Couto, 2009). Porém, concentrações elevadas de D-dímeros podem ser provocadas por anemia hemolítica imunomediada, neoplasias, doenças renais e hepáticas, insuficiência cardíaca congestiva e após procedimentos cirúrgicos (Nelson, et al., 2003). O cão 5 apresentava uma massa vulvar, o 7 mastocitoma e o 14 uma doença valvular mitral B1. Em nenhum houve confirmação de tromboembolismo, ficando a dúvida se os D-dímeros elevados se deviam à doença concorrente. O cão 6, com *shunt* porto-sistémico, não tinha alterações nos D-dímeros, mas apresentava aumento no TTPA, TP e TT e concentrações de fibrinogénio baixas, bem como enzimas fosfatase alcalina, alanina aminotransferase e aspartato aminotransferase elevadas. Tais transtornos sugerem dano hepático, visto haver aumento dos níveis das enzimas hepatobiliares e alterações nos fatores da coagulação, produzidos no fígado (Couto, 2009). Como tal, tromboembolismo não parece ter sido a causa do AVC, tendo, contudo, elevado risco de hemorragias espontâneas pelos défices nos fatores de coagulação.

Neste estudo, hipotireoidismo (5/17), hiperadrenocorticismismo (2/17) e mastocitoma (2/17) foram as doenças mais frequentemente encontradas. No estudo de Garosi, et al (2005), hiperadrenocorticismismo foi a segunda doença mais identificada e IRC a primeira. Contudo, há diversos casos relatados de animais que sofreram AVC com hipotireoidismo relacionado (Patterson, et al., 1985; Liu, et al., 1986; Joseph, et al., 1988; Higgins, et al., 2006; Blois, et al., 2008). Ao hipotireoidismo está associada aterosclerose, tendo estes concomitantemente hipercolesterolemia. Neste estudo, somente dois hipotireoideos valoraram o colesterol total (cão 7 e 17) e apenas o 7 apresentava hipercolesterolemia. Hipercolesterolemia foi igualmente verificada no cão 1 que, por sua vez não realizou pesquisa de hipotireoidismo e, desta forma não pode ser descartada a possibilidade da sua existência. No entanto, níveis elevados de colesterol sem

uma causa identificada podem ter origem genética (Hess, et al., 2003). O cão 3, também hipotireoideo, não apresentava aterosclerose, mas enfarte isquêmico por tromboembolismo metastático, sendo o tumor de tipo mesenquimatoso. Neste não foi descoberta a localização do tumor primário por não realização de exames complementares adicionais como ecografia abdominal. No cão 7 foi confirmado AVC por aterosclerose, podendo nos restantes três hipotireoideos ser a causa dos enfartes cerebrais por formação de êmbolos de ateromas ou a obstrução da artéria cerebral afetada pela deposição de placas de ateromas. Com exceção do cão 17, os restantes hipotireoideos não realizaram a medição do colesterol total, ficando a suspeita de a causa de AVC ter sido aterosclerose. Embora o cão 17 não tivesse alterações nas concentrações de colesterol, tinha concomitantemente diminuição da espessura do átrio esquerdo por congestão cardíaca, possivelmente associada ao hipotiroidismo, já que diminui a contratilidade cardíaca. Neste caso, o AVC podia ter origem cardioembólica, sendo que em veterinária não há casos clínicos reportados. Na medicina humana são uma das causas mais frequentes de AVC (Wir, 2008; Arboix, et al., 2010), podendo ocorrer por estase sanguínea com formação de trombos numa câmara cardíaca esquerda aumentada de tamanho, por libertação de material de uma superfície valvular anormal e passagem anormal da circulação venosa para a arterial (denominado embolismo paroxístico) (Wir, 2008). Pelas mesmas razões, também o cão 10, com doença valvular mitral B1, podia ter sofrido AVC de origem cardioembólica (Pederson, 2000). Em nenhum animal foi comprovada essa teoria, faltando estudos nesse sentido, podendo, por aposição à medicina humana, ser uma realidade.

Hipertensão foi verificada em três cães, todos com doença concorrente. O cão 8 apresentava neoplasia mamária com metastização à distância, o 11 hipotiroidismo e o 12 hiperadrenocorticismismo. Excetuando a neoplasia mamária, as outras duas estão descritas na literatura como relacionadas com o desenvolvimento de hipertensão sistémica (Garosi, et al., 2005; Brown, et al., 2007). Deste modo, no cão 8, a hipertensão pode ser de origem desconhecida. O desenvolvimento de AVC secundariamente a hipertensão sistémica dever-se-á a remodelação vascular com ectasia e ou estenose por deposição de colagénio e placas de ateroma, com consequente oclusão e isquemia cerebral (Droste, et al., 2003; Wessmann, et al., 2009). Em adição, no cão 12 verificou-se hipertrofia ventricular, provavelmente por hipertensão crónica (Brown, et al., 2007).

Sete neoplasias diferentes foram encontradas em 7/17 cães, havendo 2 animais com mastocitoma. Não se sabe o real papel destas doenças no desenvolvimento dos AVC, todavia,

êmbolos metastáticos já foram confirmados por histopatologia como desencadeadores de enfartes cerebrais isquêmicos (Joseph, et al., 1988) e igualmente confirmados no cão 3. Este tinha historial clínico de neoplasias mamárias, com mastectomia, não tendo sido confirmado se os êmbolos metastáticos tinham origem em tumores mamários. Piómetra foi outra doença presente aquando do AVC. Esta pode tê-lo desencadeado por êmbolos sépticos na circulação sanguínea, sendo mais comuns por endocardite. Êmbolos sépticos na circulação têm baixo prognóstico, já que há o desenvolvimento de septicemia, tornando a possibilidade de a piómetra ter causado, no cão 13, o AVC improvável (Cachin, et al., 1990; Cook, et al., 2005).

Por via histológica foi possível confirmar novos AVC nos cães 3 e 7, tendo o 3 tido um AVC isquémico hemorrágico 2 meses após o diagnóstico presumido por RM, por revascularização com rutura da vasculatura. Ambos desenvolveram novos enfartes em áreas anatómicas adicionais, por continuo desenvolvimento das doenças concorrentes.

Tal como os restantes estudos, mais de 50% dos animais tiveram uma doença associada, sendo importante, para além do diagnóstico presumido de AVC, diagnosticar doenças concorrentes que, não sendo tratadas, tem elevada probabilidade de induzir mais AVC (Garosi, et al., 2005; Paul, et al., 2010; Wessmann, et al., 2009).

O prognóstico de AVC em cães é favorável, visto que 9/17 animais que morreram, 6/9 foi consequente à doença concorrente e apenas 3/9 se deveu ao enfarte cerebral por não melhoria dos défices neurológicos ou degradação por prováveis novos AVC. Dos 8/17 que sobreviveram, 6/8 recuperaram, permanecendo com alguns défices neurológicos como convulsões, cabeça inclinada e ligeira hipermetria e 2/8 recuperaram totalmente. O diagnóstico atempado, uso de exames complementares adequados e despiste de doenças concorrentes são essenciais para a avaliação correta de um animal com sinais neurológicos agudos, evitando a tomada de decisões precipitadas que conduzem à eutanásia. Em cães como o 3 e 7, com diagnóstico histológico, o diagnóstico atempado de doenças concorrentes poderiam ter evitado a ocorrência e recorrência de AVC, se estas tivessem sido devidamente tratadas.

Todos os animais estudados são referenciados por centros de atendimento médico-veterinário externos à Referência Veterinária, o que leva a que grande parte chegue muito tempo depois do início da deterioração do estado neurológico. Muitos deles já são previamente medicados com antibióticos e corticoesteroides, podendo interferir com o diagnóstico de doenças neoplásicas e ou inflamatórias/infeciosas aquando da análise do LCR e RM, confundindo-as com enfartes cerebrais isquêmicos. Como tal, este estudo teve as suas limitações, para além de haver cães já medicados, apenas se procedeu à realização de colheita e análise de LCR em 10/17

animais. Ao não se ter realizado este teste, doenças como neoplasias intracranianas ou de caráter inflamatório/infeccioso podem não ter sido detetadas. Preferencialmente, outros testes de despiste de doenças que possam ter causado os AVC deveriam ter sido realizados. No entanto, não só pelo facto de os animais serem seguidos noutras clínicas, como por restrições de caráter económico e melhorias rápidas do estado neurológico que acabam por atenuar a celeridade dos proprietários em realizar tais exames, conduziram a que testes complementares de diagnóstico não fossem completos e levassem a um incompleto diagnóstico de doenças concorrentes. Assim, idealmente, todos os animais teriam procedido, para além do hemograma e bioquímica renal e hepática, à medição da concentração de colesterol total, glucose, urianálise, parâmetros da coagulação (TT, TTPA, TP, concentração de fibrinogénio, atividade da antitrombina III e PDFs ou, preferencialmente, D-dímeros), raio-X torácico e abdominal, ecografia abdominal, ECG, ecocardiografia, medição da pressão arterial média, perfil tiroideu (medição da concentração de T4 e TSH) e adrenais (teste de estimulação da hormona ACTH, teste de supressão com baixas doses de dexametasona e rácio (cortisol:creatinina) na urina), pesquisa de *Leishmania infantum*, *Angiostrongylus vasorum* e *Dirofilaria immitis*. Testes como os D-dímeros e medição da pressão arterial são testes que considero, suspeitando de AVC, essenciais. Não só porque os D-dímeros são um marcador de tromboembolismo com elevada sensibilidade, guiando o diagnóstico, mas também porque permite a escolha de um tratamento mais adequado. Pelas mesmas razões, a medição da pressão arterial, para além de ajudar a determinar uma causa de AVC, possibilita que, em caso de hipertensão sistémica, se aja com celeridade na sua estabilização para diminuir os danos isquémicos, aumentando a viabilidade da penumbra, uma vez que as regiões cerebrais afetadas, que por perda dos mecanismos de autorregulação, se encontram sujeitos às variações de pressão arterial sistémica.

Devido a que certos casos clínicos reportavam desde 2012, houve clínicas que ou já não tinham os exames ou apenas parte, por mudanças de *software* ou por descarte dos ficheiros de animais já falecidos, guiando-me por exames e relatórios guardados na Referência Veterinária. Assim, outros exames complementares podem ter sido realizados.

Nove animais morreram ou foram eutanasiados, sendo que 3 devido a não melhoria do estado clínico ou piora por suspeita de novos AVC. Destes 3, apenas em 2 se realizou necropsia encefálica, com diagnóstico histológico. A necropsia completa teria sido um exame essencial em todos os animais que faleceram, já que se poderia chegar ao diagnóstico definitivo, confirmando ou não os enfartes cerebrais e as doenças concorrentes existentes.

Por fim, relativamente ao diagnóstico presumido por RM, o uso de uma máquina de elevado campo, superior a 1.5T permitiria a aquisição das sequências mais rapidamente, maior diferenciação dos tecidos moles e, como tal, maior probabilidade de detetar alterações no parênquima cerebral (Frayne, et al., 2003). Embora pouco disponível em medicina veterinária, o estudo do neurocrânio com sequências DWI e ADC seriam um complemento para o diagnóstico de AVC, já que têm elevada sensibilidade às alterações induzidas pelo edema citotóxico, logo nas primeiras horas (Heiland, 2003; Wang, et al., 2008). Também a angiografia, ajudaria na pesquisa de alterações na vasculatura cerebral e determinação mais assertiva do vaso afetado.

CAPÍTULO IV – BIBLIOGRAFIA

- Altay, U. M., Skeritt, G. C., Hilbe, M., Ehrensperger, F., & Steffen, F. (2011). Feline cerebrovascular disease: clinical and histopathologic findings in 16 cats. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 47(2), 89-97.
- An, D., Park, J., Shin, J.-I., Kin, H.-J., Jung, D.-I., Kang, J.-H., & Kim, G. (2015). Temporal Evolution of MRI Characteristics in Dogs Collagene Induced Intracerebral Hemorrhage. *Comparative Medicine*, 65(6), 517-525.
- Arboix, A., & Alió, J. (2010). Cardioembolic Stroke: Clinical Features, Specific Cardiac Disorders and Prognosis. *Current Cardiology Reviews*, 6(3), 150-161.
- Atlas, S., & Thulborn, K. (2002). Intracranial Hemorrhage. Em A. SW, *Magnetic Imaging of the brain and spine* (pp. 773-832). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Axlund, T. W., Isaacs, A. M., Holland, M., & O'Brien, D. P. (2004). Fibrocartilaginous embolic encephalomyelopathy of the brainstem and midcervical spinal cord in a dog. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 18(5), 765-767.
- Bagley, R., Anderson, W., Lahunta, A. D., Kallfelz, F., & Bowersox, T. (1988). Cerebellar infarction caused by arterial thrombosis in a dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 192(6), 785-787.
- Bagley, R., Harrington, M., Pluhar, G., Keegan, R., Greene, S., Moore, M., & Gavin, P. (1996). Effect of craniectomy/durotomy alone and in combination with hyperventilation, diuretics, and corticosteroids on intracranial pressure in clinically normal dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 57(1), 116-119.

- Basselmann, M., Liu, M., Diedenhofen, M., Franke, C., & Hoehn, M. (2001). MR angiographic investigation of transient focal cerebral ischemia in rat. *NMR in Biomedicine*, 14(5), 289-296.
- Beauchamp, N. J., Barker, P. B., Wang, P. Y., & vanZijl, P. C. (1999). Imaging of acute cerebral ischemia. *Radiology*, 212(2), 307-324.
- Benigni, L., & Lamb, C. R. (2005). Comparison of Fluid-Attenuated Inversion Recovery and T2-Weighted Magnetic Resonance Images in Dogs and Cats With Suspected Brain Disease. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 46(4), 287-292.
- Bentley, R., Burcham, G., Heng, H., Levine, J., Longshore, R., Carrera-Justiz, S., . . . Miller, M. (2016). A comparison of clinical, magnetic resonance imaging and pathological findings in dogs with gliomatosis cerebri, focusing on cases with minimal magnetic resonance imaging changes. *Veterinary and Comparative Oncology*, 14(3), 318-330.
- Berg JM, J. R. (2003). Cerebellar infarcts in two dogs diagnosed with magnetic resonance imaging. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 39(2), 203-207.
- Bergstrom, M., Ericson, K., Levander, B., Pal, S., & Stig, L. (1977). Variation with time of the attenuation values of intracranial hematomas. *Journal of Computer Assisted Tomography*, 1(1), 57-63.
- Biernaskie, J., Chernenko, G., & Corbett, D. (2004). Efficacy of Rehabilitation Experience Declines with Time after Focal Ischemic Injury. *Neurobiology of Disease*, 24(5), 1245-1254.
- Blois, S. L., Poma, R., Stalker, M. J., & Allen, D. G. (2008). A case of primary hypothyroidism causing central nervous system atherosclerosis in a dog. *The Canadian Veterinary Journal*, 49(8), 789-792.
- Bogousslavsky, J., Melle, G. V., & Regli, F. (1988). The Lausanne stroke registry: analysis of 1000 consecutive patients with first stroke. *Stroke*, 19(9), 1083-1092.
- Bradley, W. (1992). Hemorrhage and brain iron. Em B. W. Stark DD, *Magnetic resonance imaging* (2 ed., pp. 721-769). St. Louis: Mosby Year Book.
- Bralow, L. (2002). Ischemic (and atrophic) disease. Em B. L., *Clinical MRI* (1 ed.). Philadelphia, WB Saunders.
- Brant-Zawadzki, M., Pereira, B., Weinstein, P., Moore, S., Kucharczyk, W., Berry, I., . . . Derugin, N. (1986). MR imaging of acute experimental ischemia in cats. *American Journal of Neuroradiology*, 7(1), 7-11.

- Brooks, R., Chiro, G. D., & Patronas, N. (1989). MR imaging of cerebral hematomas at different fields strengths: Theory and applications. *Journal of Computer Assisted Tomography*, 13(2), 194-206.
- Brown, N., Patnaik, A., & MacEwen, E. (1985). Canine haemangiosarcoma: retrospective analysis of 104 cases. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 186(1), 56-58.
- Brown, S., Atkins, C., Bagley, R., Carr, A., Cowgill, L., Davidson, M., . . . Stepien, R. (2007). Guidelines for the Identification, Evaluation, and Management of Systemic Hypertension in Dogs and Cats. (A. C. Statement, Ed.) *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21(3), 542-558.
- Cachin, M., & Vandeveld, M. (1990). Cerebral infarction associated with septic thromboemboli in the dog. *Proceedings of the 8th Annual Meeting Veterinary Internal Medicine Forum*. Washington: ACVIM.
- Cervera, V., Mai, W., Vite, C. H., Johnson, V., Dayrell-Hart, B., & Seiler, G. S. (2011). Comparative Magnetic Resonance Imaging Findings Between Gliomas and Presumed Cerebrovascular Accidents in Dogs. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 52(1), 33-40.
- Cherubini, G. B., Mantis, P., Martinez, T. A., Lamb, C. R., & Cappello, R. (2005). Utility of Magnetic Resonance Imaging for Distinguishing Neoplastic From Non-Neoplastic Brain Lesions in Dogs and Cats. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 46(5), 384-387.
- Cherubini, G. B., Platt, S. R., Howson, S., Baines, E., Brodbelt, D. C., & Dennis, R. (2008). Comparison of magnetic resonance imaging sequences in dogs with multi-focal intracranial disease. *Journal of Small Animal Practice*, 49(12), 634-640.
- Cherubini, G. B., Rusbridge, C., Singh, B. P., Schoeniger, S., & Mahoney, P. (2007). Rostral cerebellar arterial infarct in two cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 9(3), 246-253.
- Collins, R., Dobkin, B., & Choi, D. (1989). Selective Vulnerability of the Brain: New Insights into the Pathophysiology of Stroke. *Annals of Internal Medicine*, 110(12), 992-1000.
- Cook, L., Coates, J., Dewey, C., Gordon, S., Miller, M., & Bahr, A. (2005). Vascular Encephalopathy Associated With Bacterial Endocarditis in Four Dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 41(4), 252-258.
- Couto, C. G. (2009). Disorders of Hemostasis. In R. W. Nelson, & C. G. Couto, *Small Animal Internal Medicine* (4 ed., pp. 1242-1259). Mosby Elsevier.

- Dennler, M., Lange, E., Schmied, O., & Kaser-Hotz, B. (2007). Imaging diagnosis-metastatic hemangiosarcoma causing cerebral hemorrhage in a dog. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 48(2), 138-140.
- Dewey, C. (2003). Head-trauma management. Em D. CW, *A practical guide to canine and feline neurology* (pp. 179-192). Ames (IA): Iowa State University Press.
- Dewey, C. (2003b). Vascular encephalopathies in the dog and cat. *Proc 21st ACVIM Forum*, (pp. 398-400).
- Donato, T., Shapira, Y., Artru, A., & Powers, K. (1994). Effect of mannitol on cerebrospinal fluid dynamics and brain tissue edema. *Anesthesia and Analgesia*, 78(1), 58-66.
- Dorn, A. (1975). Radiographic interpretation of the normal canine cerebral angiogram. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 11(4), 478-483.
- Dorn, A. (1975b). Radiographic interpretation of the abnormal canine cerebral angiogram. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 11(4), 484-490.
- Droste, D., Ritter, M., Dittrich, R., Heidenreich, S., Wichter, T., Freund, M., & Ringelstein, E. (2003). Arterial hypertension and ischaemic stroke. *Acta Neurologica Scandinavica*, 107(4), 241-251.
- Dunn, K., Nicholls, P., Dunn, J., & Herrtage, M. (1995). Intracranial haemorrhage in a dobermann puppy with von Willebrand's disease. *The Veterinary Record*, 136(25), 635-636.
- Edward, C., Jeffrey, L., Harold, P., Askiel, B., Buddy, C. J., Bart, M., . . . Howard, Y. (2013). Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 44(3), 870-947.
- Fortuna, S., Pestalozza, S., Lorenzini, P., Bisso, G., Morelli, L., & Michalek, H. (1997). Transient global brain hypoxia-ischemia in adult rats: neuronal damage, glial proliferation, and alterations in inositol phospholipid hydrolysis. *Neurochemistry International*, 31(4), 563-569.
- Frayne, R., Goodyear, B. G., Dickhoff, P., Lauzon, M. L., & Sevvick, R. J. (2003). Magnetic Resonance Imaging at 3.0 Tesla: Challenges and Advantages in Clinical Neurological Imaging. *Investigative Radiology*, 38(7), 385-402.
- Fulkerson, C. V., Young, B. D., Jackson, N. D., Porter, B., & Levine, J. M. (2012). MRI characteristics of cerebral microbleeds in four dogs. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 53(4), 389-393.

- Garosi, L. S. (2010). Cerebrovascular Disease in Dogs and Cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 40(1), 65-79.
- Garosi, L., & Platt, S. (2009). Treatment of cerebrovascular disease. Em T. D. Bonagura JD, *Current veterinary therapy XIV* (pp. 1074-1077). Saunders Elsevier.
- Garosi, L., McConnell, F., Platt, S., Barone, G., Baron, J., de, L. A., & Schatzberg, S. (2006). Clinical and Topographic Magnetic Resonance Characteristics of Suspected Brain Infarction in 40 dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20(2), 311-321.
- Garosi, L., McConnell, J., Platt, S., Barone, G., Baron, J., de, L. A., & Schatzberg, S. (2005). Results of diagnostic investigations and long-term outcome of 33 dogs with brain infarction (2000-2004). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 19(5), 725-731.
- Garosi, L., Platt, S. R., McConnnell, J. F., Wray, J. D., & Smitth, K. C. (2005b). Intracranial haemorrhage associated with *Angiostrongylus vasorum* infection in three dogs. *The Journal of Small Animal Practice*, 46(2), 93-99.
- Giannuzzi, A. P., Ricciardi, M., Simone, A. d., & Gernone, F. (2017). Neurological manifestations in dogs naturally infected by *Leishmania infantum*: descriptions of 10 cases and a review of the literature. *The Journal of Small Animal Practice*, 58(3), 125-138.
- Gielen, I., Kromhout, K., Gavin, P., Ham, L. V., Polis, I., & Bree, H. v. (2013). Agreement between low-fiels MRI and CT for the detection of suspected intracranial lesions in dogs and cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 243(3), 367-375.
- Ginger, M. (2008). Neuroprotection for ischemic stroke: past, present and future. *Neuropharmacology*, 55(3), 363-389.
- Glass, E., Cornetta, A., deLahunta, A., Center, S., & Kent, M. (2008). Clinical and clinicopathologic features in 11 cats with *Cuterebra* larvae myiasis of the central nervous system. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 12(5), 365-368.
- Gonçalves, R., Carrera, I., Garosi, L., Simith, P. M., McConnell, J. F., & Penderis, J. (2011). Clinical and topographic resonance imaging characteristics of suspected thalamic infarcts in 16 dogs. *The Veterinary Journal*, 188(1), 39-43.
- Greco, D. (2002). Diagnosis and treatment of hypothyroidism in dogs. *Atlantic Coast Veterinary Conference*.
- Gredal, H., Toft, N., Westrup, U., Motta, L., Gideos, P., Arlien-Soborg, P., . . . Berendt, M. (2013). Survival and outcome of dogs with ischaemic stroke. *The Veterinary Journal*, 196(3), 408-413.

- Hasenbrock, K., & Serkova, N. (2009). Toxicity of MRI and CT contrast agents. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 5(4), 403-416.
- Heiland, S. (2003). Diffusion- and Perfusion-Weighted MR Imaging in Acute Stroke: Principles, Methods, and Applications. *Imaging Decisions in MRI*, 4, 13-25.
- Heiss, W. D., Graf, R., Wienhard, K., Löttgen, J., Saito, R., Fujita, T., . . . Wagner, R. (1994). Dynamic Penumbra Demonstrated by Sequential Multitracer PET after Middle Cerebral Artery Occlusion in Cats. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 14(6), 892-902.
- Hess, R. S., Kass, P. H., & Winkle, T. J. (2003). Association between Diabetes Mellitus, Hypothyroidism or Hyperadrenocorticism, and Atherosclerosis in Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 17(4), 489-494.
- Higgins, M. A., Jr., J. H., & Panciera, D. L. (2006). Hypothyroid - Associated Central Vestibular Disease in 10 Dogs: 1999-2005. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20(6), 1363-1369.
- Higuchi, T., Graham, S. H., Fernandez, E. J., Rooney, W. D., Gaspar, H. L., Weiner, M. W., & Maudsley, A. A. (1997). Effects of Severe Global Ischemia on N-Acetylaspartate and other Metabolites in the Rat Brain. *Magnetic Resonance in Medicine*, 37(6), 851-857.
- Hillock, S. M., Dewey, C. W., Stefanacci, J. D., & Fondacaro, J. (2006). Vascular Encephalopathies in Dogs: Incidence, Risk Factors, Pathophysiology, and Clinical Signs. *Compendium*, 28(3), 196-206.
- Hillock, S. M., Dewey, C. W., Stefanacci, J. D., & Fondacaro, J. V. (2006b). Vascular Encephalopathies in Dogs: Diagnosis, Treatment, and Prognosis. *Compendium*, 28(3), 208-216.
- Hoehn, M., Nicolay, K., Franke, C., & Sanden, B. (2001). Application of magnetic resonance to animal models of cerebral ischaemia. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 14(5), 491-509.
- Hofmeijer, J., Algra, A., Kappelle, L., & Worp, H. V. (2008). Predictors of life-threatening brain edema in middle cerebral artery infarction. *Cerebrovascular Diseases*, 25(1-2), 176-184.
- Hoggard, N., Wilkinson, I., Paley, M., & Griffiths, P. (2002). Imaging of haemorrhagic stroke. *Clinical Radiology*, 57(11), 957-968.

- Inoue, Y., Takemoto, K., Miyamoto, T., Yoshikawa, N., Taniguchi, S., Saiwai, S., . . . Komatsu, T. (1980). Sequential Computed Tomography Scans in Acute Cerebral Infarction. *Radiology*, 135(3), 655-662.
- Irwin, J. C., Dewey, C. W., & Stefanacci, J. D. (2007). Suspected cerebellar infarcts in 4 dogs. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* , 17(3), 268-274.
- Jacqmot, O. D., Snaps, F. R., Maquet, N. M., Heinen, M. P., & Gabriel, A. E. (2011). Arterial Head Vascularization Cartographies of Normal Metencephalic Dogs Using Magnetic Resonance Angiography. *The Anatomical Record*, 294(11), 1834-1841.
- Jaggy, A., Oliver, J., Ferguson, D., Mahaffey, E., & T, J. G. (1994). Neurological manifestations of hypothyroidism: a retrospective study of 29 dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* , 8(5), 328-336.
- José-López, R., Fuente, C. d., & Añor, S. (2012). Presumed brain infarctions in two dogs with systemic leishmaniasis. *Journal of Small Animal Practice*, 53(9), 554-557.
- Joseph, R., Greenlee, P., Carrillo, J., & Kay, W. (1988). Canine cerebrovascular disease: clinical and pathological findings in 17 cases. *Journal of the American Animal Hospital Association* 24(5), 569-576.
- Kalafut, M., Schriger, D., Saver, J., & Starkman, S. (2000). Detection of early CT signs of >1/3 middle cerebral artery infarctions: interrater reliability and sensitivity of CT interpretation by physicians involved in acute stroke care. *Stroke*, 31(7), 1667-1671.
- Kalimo, H., Kaste, M., & Haltia, M. (2002). *Greenfield's neuropathology* (7 ed., pp. 233-280). (L. P. Graham DI, Ed.)
- Kang, B.-T., Jan, D.-P., Gu, S.-H., Kim, Y.-B., Lim, C.-Y., Lee, J.-H., . . . Park, H.-M. (2009b). Three-Dimensional Time-of-Flight Magnetic Resonance Angiography of intracranial Vessels in a Canine Model os Ischemia Stroke with Permanent occlusion of the Middle Cerebral Artery. *Comparative Medicine*, 59(1), 72-77.
- Kang, B.-T., Jang, D.-P., Lee, J.-H., Jung, D.-I., Gu, S.-H., Lim, C.-Y., . . . Park, H.-M. (2009). Detection of cerebral metabolites in a canine model of ischemic stroke using 1H magnetic resonance spectroscopy. *Research in Veterinary Science*, 87(2), 300-306.
- Kang, B.-T., Lee, J.-H., Jung, D.-I., Park, C., Gu, S.-H., Jeon, H.-W., . . . Park, H.-M. (2007). Canine model of ischemic stroke with permanent middle cerebral arteryocclusion: clinical and histopathological findings. *The Journal of Veterinary Science* , 8(4), 369-376.

- Karsy, M., Brock, A., Guan, J., Taussky, P., Yashar, M., Kalani, S., & Park, M. S. (2017). Neuroprotective strategies and the underlying molecular basis of cerebrovascular stroke. *Neurosurgical Focus*, 42(4):E3, 1-15.
- Kent, M., Lahunta, A. D., & Tidwell, A. (2001). MR imaging findings in a dog with intravascular lymphoma in the brain. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 42(6), 504-510.
- King, A. (1987). Physiological and Clinical Anatomy of the Domestic Mammals. Em A. King, & O. U. Press (Ed.), *Central Nervous System* (Vol. 1, pp. 1-12). Oxford.
- Korosue, K., Heros, R. C., Ogilvy, C. S., Hyodo, A., Tu, Y. K., & Graichen, R. (1990). Comparison of Crystalloids and Colloids for Hemodilution in a Model of Focal Cerebral Ischemia. *Journal of Neurosurgery*, 73(4), 576-584.
- Kotani, T., Tomimura, T., Ogura, M., Yoshida, H., & Mochizuki, H. (1975). Cerebral infarction caused by *Dirofilaria immitis* in three dogs. *Nippon Juigaku Zasshi*, 37(4), 379-390.
- Lahunta, A. d. (1988). Central nervous system hypoxia, ischemia, and related disorders. Em L. Duncan, *Veterinary Neuropathology* (5 ed., pp. 237-249). St. Louis, Mosby.
- Liu, S., Tilley, L., Tappe, J., & Fox, P. (1986). Clinical and pathologic findings in dogs with atherosclerosis: 21 cases. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 189(2), 227-232.
- McConnell, J., Garosi, L., & Platt, S. (2005b). Magnetic Resonance Imaging Findings of Presumed Cerebellar Cerebrovascular Accident in twelve dogs. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 46(1), 1-10.
- McDonough, S., Winkle, T. V., Valentine, B., vanGessel, Y., & Summers, B. (2002). Clinicopathological and immunophenotypical features of canine intravascular lymphoma (malignant angioendotheliomatosis). *Journal of Comparative Pathology*, 126(4), 277-288.
- Milne, K., & HM, J. H. (1981). Epidemiologic features of canine hypothyroidism. *The Cornell Veterinarian*, 71(1), 3-14.
- Mortel, K. (1996). Prospective study of vascular events and cerebral perfusional changes following transient ischemic attacks. *Angiology*, 47(3), 215-223.
- Muizelaar, J., Wei, E., Kontos, H., & Becker, D. (1983). Mannitol causes compensatory cerebral vasoconstriction and vasodilation in response to blood viscosity changes. *Journal of Neurosurgery*, 59(5), 822-888.

- Mulkern, R. (2002). Fast imaging techniques. Em A. S. W, *Magnetic resonance imaging of the brain and spine* (p. 178). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Napoli, C., & Lerman, L. (2001). Involvement of oxidation-sensitive mechanisms in the cardiovascular effects of hypercholesterolemia. *Mayo Clinic Proceedings*, 76(6), 619-631.
- Negrin, A., Gaitero, L., & Añor, S. (2009). Presumptive caudal cerebellar artery infarct in a dog: clinical MRI findings. *Journal os Small Animal Practice*, 50(11), 615-618.
- Nelson, O. L., & Andreasen, C. (2003). The Utility of plasma D-dimer to identify thromboembolic disease in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 17(6), 830-834.
- Newell, D. (1994). Transcranial Doppler ultrasonography. *Neurosurg Clin North Am*, 5, 619-631.
- Panarello, G. L., Dewey, C. W., Barone, G., & Stefanacci, J. D. (2004). Magnetic resonance imaging of two suspected cases of global brain ischemia. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 14, 269-277.
- Pancieria, D. (1994). Hypothyroidism in dogs: 66 cases (1987-1992). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 204(5), 761-767.
- Pastor, J. (2002). Canine haemangiosarcoma: Clinical update. *WSAVA 2002 Congress Proceedings*.
- Patterson, J., Rusely, M., & Zachary, J. (1985). Neurologic manifestations of cerebrovascular atherosclerosis associated with primary hypothyroidism in a dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 186(5), 499-503.
- Paul, A., Lenard, Z., & Mansfield, C. (2010). Computed tomography diagnosis of eight dogs with brain infarction. *Australian Veterinary Journal*, 88(10), 374-380.
- Pederson, H. (2000). Mitral valve prolapse in the dog. Pathogenesis, pathophysiology, diagnosis and comparative aspects of early myxomatous mitral valve disease. Thesis. *The Royal Veterinary and Agricultural University, Copenhagen, Denmark*.
- Platt, S., & Garosi, L. (2003). Canine cerebrovascular disease: do dogs have strokes? *Journal of the American Animal Hospital Association* , 39(4), 337-342.
- Rajah, G. B., & Ding, Y. (2017). Experimental neuroprotection in ischemic stroke: a concise review. *Neurosurgical Focus*, 42(4):E2, 1-8.

- Sager, M., Assheuer, J., Trummel, H., & Moormann, K. (2007). Contrast-enhanced magnetic resonance angiography (CE-MRA) of intra- and extra-cranial vessels in dogs. *The Veterinary Journal*, 179(1), 92-100.
- Sasaki, M., Pool, R., & Summers, B. A. (2003). Vasculitis in a dog resembling isolated angitis of the central nervous system in humans. *Veterinary Pathology*, 40(1), 95-97.
- Saunders, D., A.G.Clifton, & Brown, M. (1995). Measurement of infarct size using MRI predicts prognosis in middle cerebral artery infarction. *Stroke*, 26(12), 2272-2276.
- Savitz, S., & Caplan, L. (2005). Vertebrobasilar disease. *The New England Journal of Medicine*, 352(25), 2618-2626.
- Schiemanck, S., Kwakkel, G., Post, M., & Prevo, A. (2006). Predictive value of ischaemic lesion volume assessed with magnetic resonance imaging for neurological deficits and functional outcome poststroke: A critical review of the literature. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 20(4), 492-502.
- Scott-Moncrieff, & Catharine, J. (2007). Clinical signs and concurrent diseases of hypothyroidism in dogs and cats. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*, 37(4), 709-722, vi.
- Sieber, F. E., Traystman, R. J., & Martin, L. J. (1997). Delayed Neuronal Death after Global Incomplete Ischemia in Dogs is Accompanied by Changes in Phospholipase C Protein Expression. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 17(5), 527-533.
- Smith, B. J. (1999). *Canine Anatomy*. p.153. Lippincott Williams & Wilkins.
- Smith, E., Rosand, J., & Steven, M. G. (2006). Imaging of Hemorrhagic Stroke. *Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America*, 14(2), 127-140, v.
- Stadnik, T. W., Demaerel, P., Luypaert, R. R., Chaskis, C., Rompaey, K. L., Michotte, A., & Osteaux, M. J. (2003). Imaging Tutorial: Differential Diagnosis of Bright Lesions on Diffusion-weighted MR Images. *Radiographics*, 23(1):686.
- Stewart, J., & Grubb, M. (1992). Understanding vascular ultrasonography. *Mayo Clinic Proceedings*, 67(12), 1186-1196.
- Strakman, S., & Dobkin, B. (2000). Cerebral vascular emergencies. Em A. S. Shoemaker WC, *Textbook of critical care* (4 ed., pp. 1539-1545). Philadelphia: WB Saunders.
- Stroke, T. N. (1995). Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke. *The New England Journal of Medicine*, 333(24), 1581-1588.
- Subramaniam, S., & Hill, M. (2005). Controversies in medical management of intracerebral hemorrhage. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 32((Suppl. 2)), S13-S21.

- Swayne, D. E., Tyler, D. E., & Batke, J. (1988). Cerebral Infarction with Associated Venous Thrombosis in a Dog. *Veterinary Pathology*, 25, 317-320.
- Syring, R., Otto, C., & Drobatz, K. (2001). Hyperglycemia in dogs and cats with head trauma: 122 cases (1997-1999). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 218(7), 1124-1129.
- Tamura, S., Tamura, Y., Tsuka, T., & Uchida, K. (2006). Sequential magnetic resonance imaging of an intracranial hematoma in a dog. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 47(2), 142-144.
- Thomas, W. (1996). Cerebrovascular disease. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*, 26(4), 925-943.
- Thomas, W. A., & William, L. L. (1996). Glucose Modulation of Ischemic Brain Injury: Review and Clinical Recommendations clinical recommendations. *Mayo Clinic Proceedings*, 71(8), 801-812.
- Thomas, W. B., Adam, W. H., McGavin, M. D., & Gompf, R. E. (1997). Magnetic Resonance Imaging Appearance of Intracranial Hemorrhage Secondary to Cerebral Vascular Malformation in a Dog. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 38(5), 371-375.
- Thomsen, B. B., Gredal, H., Wirenfeldt, M., Kristensen, B. W., Clausen, B. H., Larsen, A. E., . . . Lambertsen, K. L. (2017). Spontaneous ischaemic stroke ledions in a dog brain: neuropathological characterisation and comparison to human ischaemic stroke. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 59(7), 5-9.
- Thomsen, B., Garosi, L., Skerritt, G., Rusbridge, C., Sparrow, T., Berendt, M., & Gredal, H. (2016). Neurological signs in 23 dogs with suspected rostral cerebellar ischaemic stroke. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 58(40), 1-9.
- Tidwell, A. S., & Robertson, I. D. (2011). Magnetic Resonance Imaging of Normal and Abnormal Brain Perfusion. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 52(1 Suppl 1), S62-S71.
- Tidwell, A. S., Mahony, O. M., Moore, R. P., & Fitzmaurice, S. N. (1994). Computed Tomography of an acute hemorrhagic cerebral infarct in a dog. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 35(4), 290-296.
- Tzounos, C., & Davies, E. S. (2016). Intracranial infarcts in two cats with suspected thoracic limb and pulmonary neoplasia. *Veterinary Record Case Reports*, 4(1), 1-5.
- Uchida, K., Miyauchi, Y., Nakayama, H., & Goto, N. (1990). Amyloid angiopathy with cerebral hemorrhage and senile plaque in aged dogs. *Nihon Juigaku Zasshi*, 52(3), 605-611.

- Wall, S., Zawadski, M. B., Jeffrey, R., & Barnes, B. (1982). High-frequency CT findings within 24 hours after cerebral infarction. *American Journal of Roentgenology*, 138(2), 307-311.
- Wang, X., Fan, Y. H., Lam, W. W., Leung, T. W., & Wong, K. S. (2008). Clinical features, topographic patterns on DWI and etiology of thalamic infarcts. *Journal of the Neurological Sciences*, 267(1-2), 147-153.
- Wessmann, A., Chandler, K., & Garosi, L. (2009). Ischaemic and haemorrhagic stroke in the dog. *The Veterinary Journal*, 180(3), 290-303.
- Whisnant, J. P., & Jeffrey R. Basford, e. a. (1990). Special report from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Classification of cerebrovascular diseases III. *Stroke*, 21(4), 637-676.
- White, B., Grossman, L., O'Neil, B., DeGracia, D., Numar, R., Rafols, J., & Krause, G. (1996). Global brain ischemia and reperfusion. *Annals of Emergency Medicine*, 27(5), 588-594.
- William, K., Summers, B., & Lahunta, A. d. (1998). Cerebrospinal cutebriasis in cats and its association with feline ischemic encephalopathy. *Veterinary Pathology*, 35(5), 330-343.
- Wir, N. (2008). An update on cardioembolic stroke. *Postgraduate Medical Journal*, 84(989), 133-142.
- Young, B., Levine, J., Porter, B., Chen-Allen, A., Rossmeisl, J., Platt, S., ... Schatzberg, S. (2011). Magnetic resonance imaging features of intracranial astrocytomas and oligodendrogliomas in dogs. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 52(2), 132-141.