

Tempo de sobrevida e efeitos colaterais associados ao tratamento da meningoencefalomielite granulomatosa em cães: revisão sistemática

Survival time and side effects associated with treatment of granulomatous meningoencephalomyelitis in dogs: a systematic review

Ana Elisa Gregui Watanabe Marques¹, Marcel Gambin Marques², Wagner Luis Ferreira³

¹Médica veterinária mestre em Ciência Animal pela Faculdade de Medicina Veterinária, UNESP – Araçatuba.

²Professor da disciplina de Clínica Médica de Pequenos Animais do Centro Universitário das Faculdades Integradas de Ourinhos.

³Professor Ass. Dr. do Departamento de Clínica, Cirurgia e Reprodução Animal da Faculdade de Medicina Veterinária, UNESP – Araçatuba.

Resumo

A meningoencefalomielite granulomatosa (MEG) é uma doença inflamatória do sistema nervoso central (SNC) de cães e sua origem ainda é desconhecida. A MEG é classificada em disseminada, focal e ocular. Na primeira, o prognóstico é desfavorável e a sobrevida inferior às demais formas. O diagnóstico definitivo é obtido apenas com análise histopatológica do SNC ou no exame pós morte. A base do tratamento são os glicocorticoides, porém seus efeitos colaterais são um fator limitante. Ao longo dos anos os autores buscam encontrar um fármaco que possa ser utilizado conjuntamente à corticoterapia a fim de reduzir a sua dose e efeitos colaterais. Portanto, o objetivo desta revisão de literatura sistemática foi avaliar qual o melhor protocolo de tratamento para a MEG disponível na literatura, visando o maior tempo de sobrevida e menores efeitos colaterais.

Palavras-chave: doenças inflamatórias, sistema nervoso central, prednisona.

Abstract

Granulomatous meningoencephalomyelitis (MEG) is an inflammatory disease of the central nervous system (CNS) of dogs and its origin is still unknown. MEG is classified as disseminated, focal and ocular. In the first, the prognosis is unfavorable and the survival time is inferior to the other forms. The definitive diagnosis is obtained by histopathological analysis of CNS biopsy or post mortem examination. Glucocorticoids are the basis of treatment, but their side effects are a limiting factor. Over the years the authors have sought to find a drug that can be used in conjunction with corticosteroid therapy to reduce its dose and side effects. The aim of this systematic literature review was to evaluate the best MEG treatment protocol for longer survival and fewer side effects.

Keywords: inflammatory diseases, central nervous system, prednisone.

Introdução

As doenças inflamatórias do sistema nervoso central (SNC) representam um importante diagnóstico para as apresentações neurológicas de cães (Thomas et al., 1998). Em 1978, Braund e colaboradores descreveram pela primeira vez uma condição idiopática, inflamatória e progressiva do sistema nervoso central em seis cães, denominada de MEG. Cortes histológicos do SNC apontavam inflamação da substância branca formando manguitos perivasculares compostos, principalmente, por linfócitos, plasmócitos e macrófagos (Braund et al., 1978). Até então, a prevalência da MEG nos animais com sinais neurológicos era desconhecida. Entretanto, em 1984, Cuddon e Smith-Maxie verificaram que a doença ocorre em 5 a 25% dos cães com desordens neurológicas. Os indivíduos mais predispostos são as fêmeas (Muñana e Luttgen, 1998; Sorjonen et al., 1990) das raças poodle e terriers (Bailey e Higgins, 1986) de pequeno a médio porte com idade média de 3 a 7 anos (Muñana e Luttgen, 1998).

A MEG pode ser classificada em disseminada, focal e ocular sendo que as duas primeiras ocorrem com maior frequência. A forma disseminada é de caráter agudo, progressivo e com sinais clínicos multifocais, como ataxia, tetraparesia ou tetraplegia, hiperestesia cervical, disfunção vestibular e visual, convulsões e sinais cerebelares (Sorjonen et al., 1990; Fisher et al., 2002). Já a focal é de progressão lenta restringindo-se apenas a uma região do SNC (Muñana e Luttgen, 1998). Na forma ocular há envolvimento da retina e, eventualmente, do nervo óptico levando ao déficit visual e alterações pupilares (Kitagawa et al., 2009).

Embora a MEG seja clinicamente reconhecida ao longo de décadas, sua etiologia permanece incerta (Talarico e Schatzberg, 2010). Alguns autores apontaram agentes infecciosos virais (Sorjonen et al., 1990), já outros, mecanismos autoimunes órgão específico, mediados por linfócitos T e macrófagos (Kipar et al., 1998). Portanto, acredita-se que a MEG seja multietiológica (Talarico e Schatzberg, 2010).

Exames de rotina, como hemograma, painel bioquímico sérico e urinálise, são imprescindíveis para diferenciação das encefalopatias de outras causas, como as de origem infecciosas, metabólicas e neoplásicas (Adamo et al., 2007; Taylor, 2010). O diagnóstico presuntivo da MEG é obtido por exames complementares como análise citológica do LCR (Bailey e Higgins, 1986), tomografia computadorizada (Adamo et al., 2007) e ressonância magnética (Cherubini et al., 2006). Entretanto, o diagnóstico definitivo é obtido apenas por meio de exame histopatológico (Cornelis et al., 2019).

O prognóstico para animais não tratados é reservado, resultando em morte na maioria dos casos (Muñana e Luttgen, 1998; Coates et al., 2007). Ademais, tratamentos com drogas imunossupressoras têm proporcionado melhor tempo de sobrevida (Coates, 2007). Atualmente, a literatura dispõe de alguns protocolos para o tratamento da MEG, com fármacos e posologias diferentes (Adamo et al., 2007). Entretanto, mediante a literatura consultada não há estudo de revisão sistemática avaliando os diferentes tratamentos e suas implicações. Portanto, o objetivo desta revisão sistemática foi analisar qual o melhor protocolo terapêutico tendo em vista o maior tempo de sobrevida e seus efeitos colaterais.

Revisão de Literatura

O levantamento bibliográfico foi realizado em agosto de 2019 e abrangeu toda a base *PubMed* e *ScienceDirect* e as revistas *Veterinary Pathology* e *Advances in Small Animal*

Medicine and Surgery. A pergunta para a realização da revisão sistemática foi estruturada em três elementos principais: tratamento - quais os protocolos existentes na literatura; sobrevida - qual o tempo de sobrevida dos pacientes e efeitos colaterais - quais os principais efeitos adjacentes associados a cada protocolo. Essa pergunta gerou duas estratégias para busca em bases de dados informatizadas: primeira: *granulomatous meningoencephalomyelitis AND dog*; segunda: *granulomatous meningoencephalomyelitis AND dog AND treatment*.

Por meio da primeira estratégia de busca, foram encontrados aproximadamente 150 artigos, que após análise dos resumos foram selecionados 15 estudos, os quais discorriam sobre os aspectos gerais da MEG em cães, englobando a etiopatogenia, sinais clínicos, diagnóstico e ocorrência. Já na segunda estratégia de busca, foram encontrados, aproximadamente, 20 artigos. Também pela análise do resumo, foram selecionados 10 estudos que abordavam diversos tipos de tratamentos para cães com diagnóstico presuntivo e definitivo de MEG. Contudo, resultaram 25 artigos escritos em língua inglesa, todos publicados no período de 1978 a 2019. Os autores, fármacos utilizados, posologias, tempo médio de sobrevida e efeitos colaterais de cada estudo, podem ser visualizados na Tab.1.

A maioria dos artigos traziam a prednisona ou prednisolona como monoterapia ou como parte do protocolo de tratamento. A teoria que embasa esta terapêutica é a de Kipar et al. (1998), na qual um mecanismo autoimune órgão específico mediado por linfócitos T e macrófagos é apontado como causa da MEG. Consequentemente, os glicocorticoides agem como drogas imunossupressoras diminuindo a ativação celular e o processo inflamatório que levam às lesões no SNC.

Tabela 1. Protocolos (fármacos e posologia), sobrevida média e efeitos colaterais do tratamento da Meningoencefalite Granulomatosa em cães de acordo com cada autor.

Autores	Fármaco(s)	Posologia	Sobrevida (meses)	Efeitos colaterais
Muñana e Luttgen 1998	Pred.	NM	≈1,4	NM
	Pred. + Radio.	NM + 40-49,5 Gy	>13	PU, PD e PF
Nuhsbaum et al., 2002	Pred. + CA	2 mg/kg VO BID + 50 mg/m ² SC BID	Requer estudo a longo prazo	PU, PD e PF
Adamo e O'Brien, 2004	Ciclosp.	3-6 mg/kg VO SID a BID	>12	Linfopenia, eosinopenia e alopecia simétrica
	Pred. + Ciclosp.	0,5-1 mg/kg VO SID a BID + 3-10 mg/kg VO BID	1,5	NM
	Pred. + Ciclosp.	1 mg/kg VO BID + 3-6 mg/kg VO SID	>12	Linfopenia, hiperfosfatemia e descoloração pilosa
Zarfoss et al., 2006	Pred. + CA	1-2 mg/kg VO BID + 50 mg/m ² SC BID	≈18	PU, PD, PF, neutrofilia, linfopenia, ↑enzimas hepáticas, alopecia e ataxia
Gnirs, 2006	Pred. + Ciclosp.	2-4 mg/kg VO SID + 10 mg/kg VO SID	Requer estudo a longo prazo	PU, PD, PF, ganho de peso, letargia e emese
Coates et al., 2007	Pred. + Procarb.	0,25-2 mg/kg VO BID + 25-50 mg/m ² VO SID	14	Mielossupressão e enterite hemorrágica
Menaut et al., 2008	Prednisolona + CA	1-2 mg/kg VO BID + 50 mg/m ² SC BID	24	NM
Behr et al., 2009	Pred. + CA + Ciclosp.	1-1,5 mg/kg VO SID + 50 mg/m ² SC BID + 2,5 mg/kg VO BID	Animal continuou vivo ao término do estudo	NM
Pakozdy et al., 2009	Prednisolona ou Dexametasona	5-30 mg/kg/ SID ou 1 mg/kg	1	NM
	Prednisolona + Ciclosp.	5-30 mg/kg SID + 3 mg/kg VO BID	>20	Emese, diarreia, prurido e hemorragia GI
Flegel et al., 2011	Prednisolona	0,6-1,4 mg/kg VO BID	≈10	↑Enzimas hepáticas
	Prednisolona +	2,2-0,2 mg/kg	≈15	Leucopenia e IR

Marques AGW, Marques MG, Ferreira WL. Tempo de sobrevida e efeitos colaterais associados ao tratamento da meningoencefalomielite granulomatosa em cães: revisão sistemática. Alm. Ciên. Agrá. 2019 nov 1 (1): 1-10

Lomust.	VO BID + 44- 88 mg/m ² VO SID
---------	--

BID – a cada 12 horas. CA – citosina arabinosídeo. Ciclosp. – ciclosporina. Dexa. – dexametasona. GI – gastrointestinal. Gy – Gray. Lomust. – lomustina. NM – não mencionado. Pred. – prednisona. PD – polidipsia. PF – polifagia. PU – poliúria. Radio – radioterapia. SC – subcutâneo. SID – a cada 24 horas. VO – via oral.

Todavia, as respostas aos anti-inflamatórios esteroidais (AIEs) são variáveis, observando-se tempo de sobrevida maiores (Flegel et al., 2011) e menores ((Pakozdy et al., 2009). Embora haja inicialmente uma melhora clínica rápida e significativa, as recidivas dos sinais neurológicos são frequentes, implicando em menor tempo de sobrevida e insatisfação tanto do clínico quanto do tutor ao tratamento (Muñana e Luttgen, 1998). Além disso, quando administrados por longos períodos em doses imunossupressoras, os AIEs trazem efeitos colaterais indesejáveis, como: poliúria, polidipsia, polifagia, ganho de peso, letargia e depressão do sistema imune tornando o organismo susceptível a infecções secundárias (Gnirs, 2006). Ainda, a exposição crônica a estes fármacos pode causar lesões hepáticas (Flegel et al., 2011).

Apesar de todas estas implicações, animais que são tratados apenas com AIEs sobrevivem por mais tempo (Muñana e Luttgen, 1998) do que aqueles que não recebem nenhum tipo de tratamento (Coates et al., 2007) (Tab.1). Portanto, se o tutor não estiver disposto ou não puder investir no tratamento composto, a prednisona deverá ser empregada como monoterapia visando à remissão dos sinais clínicos e aumento da sobrevida. Todavia, seus efeitos colaterais devem ser quantificados e sempre que possível recomenda-se realizar reduções gradativas na dose, a fim de estabelecer a que seja efetiva e com o mínimo de efeitos adversos.

Os autores buscam ao longo dos anos, encontrar fármacos que possam ser associados aos AIEs, com o objeto de reduzir sua dose, proporcionar menos efeitos colaterais e garantir maior tempo de sobrevida. Dos trabalhos analisados, os fármacos mais utilizados foram a citosina arabinosídeo (CA), a procarbazona, a ciclosporina e a lomustina. Na maioria das vezes, o tempo de sobrevida foi maior quando comparado a monoterapia com AIEs. Um único estudo utilizou três fármacos em conjunto, sendo eles a prednisona, a CA e a ciclosporina. Em apenas um estudo, foram investigadas as vantagens da associação da radioterapia como complementação à prednisona no tratamento de cães com a forma focal da MEG.

Flegel et al. (2011) utilizaram a lomustina como parte do tratamento na tentativa de reduzir a dose de prednisona gradualmente. Este fármaco normalmente é utilizado como agente quimioterápico no tratamento de linfoma em cães (Sauerbrey et al., 2007), porém devido a suas propriedades imunossupressoras e alta permeabilidade à barreira hematoencefálica, tem sido utilizado no tratamento da MEG (Flegel et al., 2011). Inicialmente os animais eram tratados com uma dose de 2,2 mg/kg de prednisona, que pode ser reduzida para 0,2 mg/kg após a introdução da lomustina. A média de sobrevida foi de aproximadamente 15 meses utilizando-se estes dois fármacos em associação, a qual é maior do que outras médias apontadas com o uso de procarbazona (Coates et al., 2007) e da prednisona (Muñana e Luttgen, 1998).

No protocolo de Flegel et al. (2011), várias administrações de lomustina foram realizadas. Durante a primeira aplicação, alguns animais desenvolveram grave leucopenia, sendo necessário o ajuste imediato da dose. Alguns animais desenvolveram

insuficiência renal após o início do tratamento. Portanto, faz-se necessário um acompanhamento clínico rigoroso do perfil renal dos animais submetidos ao tratamento com esta droga para evitar complicações futuras.

Coates et al. (2007) realizaram um estudo comparando o tempo de sobrevida médio entre animais não tratados e tratados com prednisona associado à procarbazina. Na oncologia veterinária, a procarbazina é frequentemente utilizada como parte de protocolos quimioterápicos no tratamento de doenças neoplásicas, como o linfoma (Coates et al., 2007). Estudos de imunohistoquímica mostraram que as lesões inflamatórias da MEG são histologicamente muito próximas ao linfoma (Kipar et al., 1998). Assim, a procarbazina foi escolhida como droga imunossupressora, devido à grande semelhança entre a MEG e o linfoma. Além disso, este fármaco tem alta permeabilidade à barreira hematoencefálica podendo penetrar no SNC e agir diretamente no sítio acometido (Coates et al., 2007).

De acordo com Coates et al., (2007), cães que não receberam nenhum tipo de tratamento tiveram um tempo médio de sobrevida de 0,7 meses devido à progressão dos sinais neurológicos. Já nos tratados, observou-se uma média de 14 meses. Isso demonstra a eficiência do protocolo em inibir o processo inflamatório e prolongar a vida do paciente. Semelhante ao estudo de Flegel et al. (2011), na maioria dos animais a dose de prednisona pôde ser reduzida ou mesmo descontinuada, evidenciando que a procarbazina é capaz de controlar a inflamação, após esta ter sido intensamente atenuada pelos AIEs. Mielossupressão e enterite hemorrágica foram os efeitos adversos implicados à procarbazina. Em alguns animais eles foram tão pronunciados, que se optou pela eutanásia dos mesmos. Porém, a maioria dos pacientes respondeu bem ao tratamento com remissão completa dos sinais clínicos e boa qualidade de vida (Coates et al., 2007). Os autores recomendam que hemogramas semanais sejam realizados no primeiro mês de tratamento e que após este período crítico, podem ser realizados mensalmente. Outra desvantagem da utilização da procarbazina é o seu elevado custo, fazendo com que muitos tutores optem por não realizar o tratamento com esta droga (Coates et al., 2007).

Ainda na busca de um fármaco adjuvante ideal em 2002, Nuhsbaum e colaboradores relataram o uso de CA como adjuvante a prednisona, para o tratamento de um cão com diagnóstico clínico e presuntivo de MEG. A CA é um agente antineoplásico com capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica e atingir os focos de inflamação no SNC (Macewen e Young, 1989). Uma de suas vantagens é que não requer uma aplicação diária, sendo administrada por via subcutânea em períodos espaçados (Nuhsbaum et al., 2002). Além disso, este fármaco não produz efeitos colaterais importantes como aqueles observados por Gnirs (2006) pelo uso da prednisona.

Em seu estudo, Nuhsbaum e colaboradores (2002) conseguiram a redução gradual da prednisona até a suspensão completa da mesma, sem que houvesse recidiva dos sinais clínicos. Por isso, os autores sugerem que a CA pode ser utilizada unicamente no tratamento, porém não puderam confirmar este fato, pois o paciente não foi monitorado por tempo suficiente. Este mesmo problema também foi relatado no trabalho de Gnirs (2006), no qual a ciclosporina foi utilizada como droga imunossupressora após um tratamento prévio de prednisona. O principal efeito colateral relacionado à administração da ciclosporina foram episódios de emese nas duas primeiras semanas (Gnirs, 2006). Porém, Pakozdy et al., 2009 relataram a ocorrência de grave gastroenterite hemorrágica com risco de vida. Portanto, os autores advertem a

necessidade da associação de um fármaco da classe dos bloqueadores dos receptores H₂. Efeitos colaterais como: poliúria, polidipsia e polifagia ocorreram em decorrência da administração da prednisona que após a sua redução e retirada completa, deixaram de existir, não havendo nenhum efeito colateral importante correlacionado com a administração da CA (Nuhsbaum et al., 2002) e da ciclosporina (Gnirs, 2006; Adamo e O'Brien, 2004).

Zarfoss et al. (2006) realizaram um estudo muito semelhante ao de Nuhsbaum et al. (2002) utilizando o mesmo protocolo, porém o número de animais tratados (10 animais) e o tempo de acompanhamento foram maiores, sendo possível estimar o tempo médio de sobrevida que foi de aproximadamente 18 meses. Os efeitos colaterais, como: poliúria, polidipsia, polifagia, linfopenia, neutrofilia e aumento da atividade enzimática hepática foram atribuídos somente ao uso da prednisona. Distúrbios dermatológicos, como alopecia, rarefação pilosa e outras discretas alterações dermatológicas, foram atribuídas a utilização da CA. Portanto, acredita-se que estas alterações aparecem com um tempo de tratamento maior, já que Nuhsbaum et al. (2002) não observaram em seus pacientes.

De todos os protocolos utilizando a associação CA e prednisona, o de Menaut et al. (2008) foi o que apresentou maior tempo de sobrevida, 24 meses, e nenhum efeito colateral associado à CA. Entretanto, os autores apontam que estes dados devem ser analisados com cautela, devido à algumas limitações do estudo. Primeiro, o número de cães analisados foi insuficiente para permitir uma análise estatística do tempo de sobrevida. Segundo, o diagnóstico não foi realizado por análise histopatológica, pois mais da metade dos animais permaneceram vivos. Embora existam poucos dados na literatura explicando a farmacocinética e eficiência da CA administrada por via subcutânea, o protocolo mostrou-se de grande valia devido ao seu baixo custo quando comparado a outros fármacos, ausência de efeitos colaterais e sua natureza não invasiva (Menaut et al., 2008).

Conforme observado, a maioria dos autores procuraram associar apenas um fármaco ao tratamento da MEG, objetivando reduzir as desvantagens dos AIEs. Porém, um estudo (Behr et al., 2009) utilizou uma associação de três fármacos sendo prednisona, CA e ciclosporina. Segundo os autores, o animal respondeu muito bem ao tratamento, com melhora clínica significativa, porém, este tratamento foi testado em apenas um animal o qual permaneceu vivo até o momento da publicação do estudo, não sendo possível quantificar o tempo de sobrevida e, consequentemente, a eficácia do protocolo.

Na escolha de um tratamento é de suma importância considerar o tipo de MEG abordada, pois a sua localização é um fator determinante para o prognóstico. Cães que desenvolvem a forma focal tem um tempo de sobrevida maior (média de 114 dias) do que aqueles com a forma disseminada (média de 8 dias). A maioria dos cães com a forma disseminada morrem em decorrência da doença ou são eutanasiados devido à severidade dos sinais neurológicos. Entretanto, para os animais portadores da forma focal e tratados com prednisona e sessões de radioterapia, há um tempo médio de sobrevida acima de 13,47 meses (Muñana e Lutten, 1998). Entretanto, a dose da prednisona, o número de sessões de radioterapia e seus efeitos colaterais não foram relatados, dificultando a quantificação dos reais benefícios da radioterapia.

O estudo em tela possui algumas limitações que devem ser consideradas. Ressalta-se que alguns estudos foram concluídos com pacientes ainda vivos e em tratamento, subestimando a média de sobrevida dos mesmos. Além disso, a literatura carece de

publicações quantificando o tempo de sobrevida em animais com a forma focal e disseminada, separadamente, dificultando a interpretação do tempo de sobrevida. Ainda, durante a realização do estudo, observou-se que muitos tratamentos foram realizados em pacientes com diagnóstico presuntivo de MEG. Isso se justifica pelo fato do diagnóstico definitivo da MEG ser complexo, realizado apenas por análise histopatológica do SNC, que na maioria das vezes só pode ser obtido *post-mortem* ou por meio de biópsia, a qual é pouco utilizada na medicina veterinária. Isso impossibilitou a análise mais criteriosa da efetividade dos tratamentos encontrados, tornando-se necessário a realização de mais estudos que tratem pacientes com diagnóstico definitivo de MEG.

Conclusão

Tendo em vista a hipótese proposta por esta revisão sistemática, o protocolo utilizando a associação dos AIEs e CA foram os que apresentaram maior tempo de sobrevida e menores efeitos colaterais. Portanto, este seria o melhor tratamento para animais acometidos pela MEG.

Referências

- ADAMO, F.P.; O'BRIEN, R.T. Use of cyclosporine to treat granulomatous meningoencephalitis in three dogs. *J Am Vet Med Assoc.*, v. 225, n. 11, p. 1866-9, 2004.
- ADAMO, P.F.; ADAMS, W.M.; STEINBERG, H. Granulomatous meningoencephalomyelitis in dogs. *Compendium Yardley PA, San Leandro*, v. 29, n. 11, p. 678-690, 2007.
- BAILEY, C.S.; HIGGINS, R.J. Characteristics of cerebrospinal fluid associated with canine granulomatous meningoencephalomyelitis: a retrospective study. *J Am Vet Med Assoc.*, v. 188, n. 4, p. 418-421, 1986.
- BEHR, S.; LLABRÉS-DÍAS, F.J.L.; RADAELLI, S.T. Treatment of meningoencephalitis of unknown origin in a dog. *Vet Record*, v. 164, p. 627-629, 2009.
- BRAUND, K.G.; VANDEVELDE, M.; WALKER, T.L. et al. Granulomatous meningoencephalomyelitis in six dogs. *J Am Vet Med Assoc.*, v. 172, n. 10, p. 1195-1200, 1978.
- CHERUBINI, G.B.; PLATT, S.R.; ANDERSON, T.J. et al. Characteristics of magnetic resonance images of granulomatous meningoencephalomyelitis in 11 dogs. *Veterinary Record.*, Hertfordshire, v. 159, n. 4, p. 110-115, 2006.
- COATES, J.R.; BARONE, G.; DEWEY, W.C. et al. Procarbazine as adjunctive therapy for treatment of dogs with presumptive antemortem diagnosis of granulomatous meningoencephalomyelitis: 21 cases (1998-2004). *J Vet Intern Med.*, v.21, n. 1, p. 100-106, 2007.
- CORNELIS, I.; VAN HAMA, L.; GIELENB, I. et al. Clinical presentation, diagnostic findings, prognostic factors, treatment and outcome in dogs with meningoencephalomyelitis of unknown origin: A review. *Vet J.*, v. 244, p.37-44, 2019.
- CUDDON, P.A.; SMITH-MAXIE, L. Reticulosis of the central nervous system in the dog. *Comp Cont Educ Pract.*, v. 6, p. 23-32, 1984.
- FISHER, M. Disseminated granulomatous meningoencephalomyelitis in a dog. *Can Vet J.*, v. 43, p. 49-51, 2002.
- FLEGEL, T.; BOETTCHE, I.C.; MATIASSEK, K. et al. Comparison of oral administration of lomustine and prednisolone or prednisolone alone as treatment for granulomatous meningoencephalomyelitis or necrotizing encephalitis in dogs. *J Am Vet Med Assoc.*, v. 238, n. 3, p. 337-345, 2011.
- GNIRS, K. Ciclosporin treatment of suspected granulomatous meningoencephalomyelitis in three dogs *J Small Anim Pract.*, v. 47, p. 201-206, 2006.
- KITAGAWA, M.; OKADA, M.; WATARI, T. et al. Ocular granulomatous meningoencephalomyelitis in a dog: magnetic resonance images and clinical findings. *J Vet Med Sci.*, v. 71, n. 2, p. 233-237, 2009.
- KIPAR, A.; BAUMGARTNER, W.; VOGL, C. et al. Immunohistochemical characterization of inflammatory cells in brains of dogs with granulomatous meningoencephalitis. *Vet Pathol.*, v. 35, p. 43-52, 1998.
- MACEWEN, E.G.; YOUNG, K.M. Canine lymphoma and lymphoid leukemias. *Clinical Veterinary Oncology*, Lippincott, p. 380-393, 1989.
- MENAUT, P.; LANDART, J.; BEHR, S. et al. Treatment of 11 dogs with meningoencephalomyelitis of unknown origin with a combination of prednisolone and cytosine arabinoside. *Vet Record.*, v. 162, p. 241-145, 2008.

- MUÑANA, K.R.; LUTTGEN, P.J. Prognostic factors for dogs with granulomatous meningoencephalomyelitis: 42 casos. *J Am Vet Med Assoc.*, v. 212, n. 12, p. 1902-1906, 1998.
- NUHSBAUM, M.T.; POWELL, C.C.; GIONFRIDDO, J.R. et al. Treatment of granulomatous meningoencephalomyelitis in a dog. *Vet Ophthalmol.*, v. 5, n. 1, p. 29-33, 2002.
- PAKOZDY, A.; LESCHNIK, M.; KNEISSL, S. et al. Improved survival time in dogs with suspected GME treated with ciclosporin. *Vet Record.*, v.164, p.89-91, 2009.
- SAUERBREY, M.L.; MULLINS, M.N.; BANNINK E.O. et al. Lomustine and prednisone as a first-line treatment for dogs with multicentric lymphoma: 17 cases (2004-2005). *J Am Vet Med Assoc.*, v. 230, n. 12, p. 1866-1869, 2007.
- SORJONEN, D.C. Clinical and histopathological features os granulomatous meningoencephalomyelitis in dogs. *J Am Anim Hosp Assoc.*, v. 26, p. 141-147, 1990.
- TALARICO, L.R.; SCHATZBERG, S.J. Idiopathic granulomatous and necrotizing inflammatory disorders of the canine central nervous system: a review and future perspectives. *J Small Anim Pract.*, v. 51, p. 138-149, 2010.
- TAYLOR, M.S. Encefalite, Mielite e Meningite. In: NELSON, W.R.; COUTO, C.G. *Small animal internal medicine*. Columbus: Elsevier, 2010. p. 1056-1065.
- THOMAS, W.B. Inflammatory diseases of the central nervous system in dogs. *Clin Tech Small Anim Pract.*, v. 13, n. 3, p. 167-178, 1998.
- ZARFOSS, M.; SCHATZBERG, S.; VENATOR, K. et al. Combined cytosine arabinoside and prednisone therapy for meningoencephalitis of unknown aetiology in 10 dogs. *J Small Anim Pract.*, v. 47, p. 588-595, 2006.