

UNIVERSIDADE DE LISBOA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA



UNIVERSIDADE
DE LISBOA



O PAPEL DA NEUROREABILITAÇÃO EM CÃES COM MIELOMALÁCIA

CARLA ALEXANDRA MENDES FONSECA

ORIENTADORA:

Dra. Ângela Paula Neves Rocha Martins

CO-ORIENTADORA:

Doutora Berta Maria Fernandes Ferreira São Braz

2021

UNIVERSIDADE DE LISBOA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA



UNIVERSIDADE
DE LISBOA



O PAPEL DA NEUROREABILITAÇÃO EM CÃES COM MIELOMALÁCIA

CARLA ALEXANDRA MENDES FONSECA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

JÚRI:

PRESIDENTE:

Doutor António José de Almeida Ferreira

VOGAIS:

Doutor Fernando António da Costa Ferreira

Dra. Ângela Paula Neves Rocha Martins

ORIENTADORA:

Dra. Ângela Paula Neves Rocha Martins

COORIENTADORA:

Doutora Berta Maria Fernandes Ferreira

São Braz

2021

DECLARAÇÃO RELATIVA ÀS CONDIÇÕES DE REPRODUÇÃO DA DISSERTAÇÃO

Nome: CARLA ALEXANDRA MENDES FONSECA

Título da Tese ou Dissertação: O PAPEL DA NEUROREABILITAÇÃO EM CÃES COM MIELOMALÁCIA

Ano de conclusão (indicar o da data da realização das provas públicas): 2021

Designação do curso de Mestrado Integrado em Medicina Veterinária

Área científica em que melhor se enquadra (assinale uma):

- Clínica Produção Animal e Segurança Alimentar
 Morfologia e Função Sanidade Animal

Declaro sobre compromisso de honra que a tese ou dissertação agora entregue corresponde à que foi aprovada pelo júri constituído pela Faculdade de Medicina Veterinária da ULISBOA.

Declaro que concedo à Faculdade de Medicina Veterinária e aos seus agentes uma licença não-exclusiva para arquivar e tornar acessível, nomeadamente através do seu repositório institucional, nas condições abaixo indicadas, a minha tese ou dissertação, no todo ou em parte, em suporte digital.

Declaro que autorizo a Faculdade de Medicina Veterinária a arquivar mais de uma cópia da tese ou dissertação e a, sem alterar o seu conteúdo, converter o documento entregue, para qualquer formato de ficheiro, meio ou suporte, para efeitos de preservação e acesso.

Retenho todos os direitos de autor relativos à tese ou dissertação, e o direito de a usar em trabalhos futuros (como artigos ou livros).

Concordo que a minha tese ou dissertação seja colocada no repositório da Faculdade de Medicina Veterinária com o seguinte estatuto (assinale um):

- Disponibilização imediata do conjunto do trabalho para acesso mundial;
- Disponibilização do conjunto do trabalho para acesso exclusivo na Faculdade de Medicina Veterinária durante o período de 6 meses, 12 meses, sendo que após o tempo assinalado autorizo o acesso mundial*;

* Indique o motivo do embargo (OBRIGATÓRIO)

Por motivos de publicação do estudo em artigo científico.

Nos exemplares das dissertações de mestrado ou teses de doutoramento entregues para a prestação de provas na Universidade e dos quais é obrigatoriamente enviado um exemplar para depósito na Biblioteca da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa deve constar uma das seguintes declarações (incluir apenas uma das três):

- É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO INTEGRAL DESTA TESE/TRABALHO APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.
- É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO PARCIAL DESTA TESE/TRABALHO (indicar, caso tal seja necessário, nº máximo de páginas, ilustrações, gráficos, etc.) APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.
- DE ACORDO COM A LEGISLAÇÃO EM VIGOR, (indicar, caso tal seja necessário, nº máximo de páginas, ilustrações, gráficos, etc.) NÃO É PERMITIDA A REPRODUÇÃO DE QUALQUER PARTE DESTA TESE/TRABALHO.

Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa, 22 de Janeiro de 2021

Assinatura:

Carla Fonseca

Dedicatória

À minha avó Etelvina.

Agradecimentos

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer à Professora Ângela por me proporcionar a experiência de estagiar no HVA/CRAA e por todas as oportunidades de aprendizagem que vieram agregadas à mesma. O trabalho que a professora faz é admirável e eu sou-lhe extremamente grata por tê-lo partilhado comigo. Obrigada pela disponibilidade, paciência e partilha incansável de conhecimentos.

À minha coorientadora, Doutora Professora Berta São Braz, por ter estabelecido o primeiro contato entre mim e a Professora Ângela. Obrigada pela disponibilidade, apoio e orientação durante a realização deste projeto.

A toda a equipa do HVA/CRAA que sempre se disponibilizou a ajudar-me com prontidão. Um agradecimento especial à Débora, por ter sido tantas vezes a ponte entre mim e a professora Ângela e por estar sempre pronta a ajudar-me com um sorriso no rosto.

À minha mãe e ao meu irmão Bruno por serem os meus pilares e por me incentivarem a lutar pelos meus sonhos. Obrigada por tudo.

À minha família pelo apoio constante. Um agradecimento especial aos meus tios Cidália e Moreira e à minha madrinha Ana, espero um dia conseguir retribuir-vos todo o carinho e amizade.

Ao Rodrigo por acreditar sempre que eu sou capaz. Pela paciência, disponibilidade, apoio e motivação. Obrigada por estares sempre ao meu lado.

À Adriana, à Susana e à Beatriz por toda a amizade e apoio incondicional, principalmente ao longo deste projeto. Obrigada por me inspirarem a ser melhor todos os dias.

À Maria Inês, a minha fiel companheira do ISA, que é das melhores amigas que a universidade me deu e que levo para a vida. Obrigada por todos os momentos partilhados e por continuares sempre presente.

A todos os meus amigos por torcerem sempre pelo meu sucesso. Em especial ao João, à Jéssica e à Patrícia por tornarem a passagem na FMV mais especial.

À Inês por ter sido a melhor companheira de estágio que podia ter pedido e por me ter apoiado desde o primeiro dia no HVA/CRAA. Obrigada do fundo do coração.

Aos meus cães, por me provarem todos os dias que os humanos têm tanto a aprender com os animais.

O papel da neuroreabilitação em cães com mielomalácia

Resumo

A mielomalácia progressiva (MMP) corresponde a necrose hemorrágica ou isquêmica que pode ascender e/ou descender ao longo da medula espinhal (ME). Atualmente acredita-se que, aproximadamente, 10% dos cães com hérnia de extrusão toracolombar aguda e ausência da sensibilidade à dor profunda (SDP) possam desenvolver a MMP, sendo as raças condrodistróficas as mais suscetíveis.

O presente estudo teve como objetivos: avaliar o papel da neuroreabilitação funcional intensiva (NRFI) com protocolo agregado de regeneração e despolarização dos feixes motores descendentes da ME na recuperação da funcionalidade dos cães com doença degenerativa do disco intervertebral (DIV), de pós-cirúrgico e em grau 0, segundo a Escala de Frankel Modificada (EFM); e avaliar o tempo médio de aplicabilidade destes protocolos multidisciplinares.

A amostra populacional incluiu 17 cães, 11 pertencentes ao grupo de estudo (GE) e 6 ao grupo de controlo (GC), diagnosticada com hérnia de Hansen tipo I em T10-L3, com classificação segundo a EFM em grau 0, ausência ou diminuição de reflexos periféricos e hipotonicidade generalizada dos membros pélvicos (MP). Ambos os grupos realizaram protocolos de NRFI, mas apenas no GE se associaram modalidades de regeneração neural.

Os resultados evidenciaram que no GC todos os doentes se mantiveram não funcionais, em grau neurológico 0 e sem recuperação da SDP. No GE três dos doentes evoluíram para grau neurológico 4 segundo a EFM, recuperando a SDP, e um atingiu locomoção de reflexos espinhais funcional, tornando-se estes quatro (36,4%) doentes funcionais em qualquer ambiente. Ainda no GE 36,4% (4 em 11) dos doentes atingiu locomoção de reflexos espinhais não funcional permitindo a sua funcionalidade em ambiente caseiro. Por fim neste grupo mantiveram-se em grau 0 três doentes, correspondente a 27,2%.

Perante a evolução do GE, verificou-se que o grau de funcionalidade obteve uma correlação de forte significância estatística, *p value* de 0,000, com a recuperação dos reflexos periféricos, do tónus do reto abdominal e do reflexo do tronco cutâneo.

Assim, pode concluir-se que os protocolos de neuroreabilitação funcional e regenerativa intensiva permitem que 72,8% (8 em 11) dos cães recuperem a funcionalidade, sendo essencial a continuidade do estudo.

Palavras-chave: Mielomalácia progressiva; Cão; Neuroreabilitação funcional intensiva; Lesão toracolombar aguda; Funcionalidade.

The role of neurorehabilitation in dogs with myelomalacia

Abstract

Progressive myelomalacia (PMM) corresponds to a phenomenon of hemorrhagic or ischemic necrosis that may ascend and/or descend along the spinal cord. Currently, it is believed that approximately 10% of dogs with acute thoracolumbar disc extrusion and loss of deep pain perception (DPP) can develop PMM, being the chondrodystrophic dogs the most susceptible.

That said, the main goals of this study are to evaluate the functional neurorehabilitation intensive protocols (FNRIP) with an aggregated protocol for regeneration and depolarization of the descending motor pathways from spinal cord in recovery of the functionality in dogs with intervertebral disc degenerative disease (IVDDD), of post-surgical and neurological grade 0 according to Modified Frankel Scale (MFS); and to evaluate is the average expected time of multidisciplinary protocols.

For this study, were considered a population sample of 17 dogs, 11 belonging to the study group (SG) and 6 to the control group (CG), diagnosed with Hansen type I IVDDD in T10-L3, classification in neurological grade 0 according to MFS (paraplegic without DPP), absence or decrease of peripheral reflexes and generalized hypotonicity of the pelvic limbs. Both groups performed FNRIP protocols but only in the SG were neural regeneration modalities associated.

The results revealed that 100% of CG patients remained non-functional, in neurological grade 0 and without recovery of DPP. In SG 3 patients evolved to neurologic grade 4 according to MFS (recovering DPP) and 1 achieved functional spinal reflex locomotion, making these 4 (36.4%) dogs functional in any environment. Additionally, 36.4% (4 in 11) of dogs in the SG achieved non-functional spinal reflex locomotion allowing functionality in a home environment. Finally, in these group three patients were kept in degree 0, corresponding to 27.2%.

The evolution of the SG allowed us to verify that the degree of functionality obtained a strong correlation, *p value* of 0.000, with the recovery of the peripheral reflexes, the tone of the rectus abdominis and the cutaneous trunci muscle reflex.

In conclusion, the current study reveals that FNRIP protocols associated with neural regeneration modalities allow 72.8% (8 in 11) of dogs to recover functionality, being essential the continuity of this study.

Keywords: Progressive myelomalacia; Dog; Functional neurorehabilitation intensive protocols; Acute thoracolumbar injury; Functionality.

Índice

| | |
|---|-----|
| Agradecimentos | iv |
| Resumo..... | v |
| Abstract..... | vi |
| Índice de Figuras..... | ix |
| Índice de Gráficos | ix |
| Índice de Tabelas | x |
| Lista de Siglas e Abreviaturas | xi |
| Lista de Símbolos..... | xii |
| 1. Descrição das atividades desenvolvidas no estágio curricular..... | 1 |
| 2. Mielomalácia progressiva- Estado da arte | 4 |
| 2.1. Conceito | 4 |
| 2.2. Fisiopatologia | 5 |
| 2.2.1. Lesão medular primária | 5 |
| 2.2.2. Lesão medular secundária..... | 5 |
| 2.2.2.1. Lesão vascular | 7 |
| 2.2.2.2. Excesso de libertação de neurotransmissores excitatórios- aspartato e glutamato..... | 8 |
| 2.2.2.3. Acumulação intracelular de cálcio | 8 |
| 2.2.2.4. Lesão celular pela produção de radicais livres de oxigénio | 9 |
| 2.2.2.5. Ativação de resposta inflamatória..... | 9 |
| 2.2.2.6. Síndrome isquémia-reperfusão | 9 |
| 2.3. Lesões toracolombares agudas com predisposição para mielomalácia..... | 11 |
| 2.3.1. Doença Degenerativa do Disco Intervertebral (Hérnias de Hansen tipo I) | 12 |
| 2.4. Fatores de predisposição e de risco clínico | 13 |
| 2.5. Diagnóstico de mielomalácia progressiva | 14 |
| 2.5.1. Sinais clínicos..... | 14 |
| 2.5.2. Mielomalácia versus Choque espinhal..... | 16 |
| 2.5.3. Exames complementares de diagnóstico..... | 17 |
| 2.5.3.1. Ressonância magnética | 17 |
| 2.5.3.2. GFAP-Marcador de mielomalácia progressiva | 18 |
| 2.6. Prognóstico Clínico..... | 19 |

| | |
|---|----|
| 2.7. Neuroreabilitação funcional intensiva como plano terapêutico secundário..... | 20 |
| 2.7.1. Medula espinhal | 20 |
| 2.7.1.1. Sistema motor somático- Sistema piramidal e extrapiramidal..... | 20 |
| 2.7.1.2. Propriedades da medula espinhal | 22 |
| 2.7.1.2.1. Neuroplasticidade | 22 |
| 2.7.1.2.2. Neuromodulação..... | 23 |
| 2.7.1.2.3. Memorização | 23 |
| 2.7.1.3. Geradores de padrão central..... | 24 |
| 2.7.2. Modalidades terapêuticas de neuroreabilitação funcional no tratamento de mielomalácia..... | 25 |
| 2.7.2.1. Fotobiomodulação- Laser IV | 25 |
| 2.7.2.2. Cinesioterapia e treino locomotor | 25 |
| 2.7.2.3. Estimulação elétrica funcional | 28 |
| 2.7.2.4. Eletroestimulação transcutânea da medula espinhal multisegmental | 28 |
| 3. Estudo experimental | 29 |
| 3.1. Objetivos | 29 |
| 3.2. Critérios de inclusão e exclusão | 30 |
| 3.3. Avaliação neurológica da população de estudo | 31 |
| 3.4. Processos de neuroreabilitação | 32 |
| 3.4.1. Plano de neuroreabilitação funcional intensiva | 32 |
| 3.4.1.1. Treino locomotor | 32 |
| 3.4.1.2. Estimulação elétrica funcional | 33 |
| 3.4.1.3. Maneio farmacológico | 34 |
| 3.4.2. Plano de Neuroreabilitação funcional e regenerativa intensiva | 35 |
| 3.4.2.1. Laserterapia classe IV..... | 35 |
| 3.4.2.2. Eletroestimulação transcutânea da medula espinhal..... | 35 |
| 3.4.3. Maneio de suporte na hospitalização..... | 36 |
| 3.5. Monotorização e consultas de seguimento | 37 |
| 3.6. Grau de funcionalidade e locomoção espinhal de reflexos funcional e não funcional | 37 |
| 3.7. Análise estatística | 37 |
| 3.8. Resultados | 38 |
| 3.8.1. Reavaliações e consultas de seguimento- Grupo de estudo..... | 44 |

| | |
|---|----|
| 3.8.2. Reavaliações e consultas de seguimento- Grupo de controlo..... | 45 |
| 3.9. Discussão..... | 45 |
| 3.10. Limitações do estudo..... | 48 |
| 4. Conclusão | 49 |
| 5. Bibliografia..... | 50 |
| 6. Anexos | 60 |

Índice de Figuras

| | |
|---|----|
| Figura 1- Esquema representativo da lesão medular secundária | 6 |
| Figura 2- Esquema representativo do mecanismo da síndrome isquémia- reperusão. | 10 |
| Figura 3- Esquema representativo da progressão em dias dos sinais clínicos de mielomalácia progressiva após lesão medular, com base em dados de estudos anteriores | 16 |
| Figura 4- Aplicação de estimulação elétrica funcional..... | 33 |
| Figura 5- Reflexo flexor e reflexo extensor cruzado..... | 34 |
| Figura 6- Aplicação da técnica de laserterapia classe IV..... | 35 |
| Figura 7- Estimulação transcutânea da ME e do músculo reto abdominal..... | 36 |

Índice de Gráficos

| | |
|--|----|
| Gráfico 1a- Distribuição da amostra em relação à raça no grupo de estudo..... | 38 |
| Gráfico 1b- Distribuição da amostra em relação à raça no grupo de controlo..... | 39 |
| Gráfico 2a- Distribuição da amostra em relação ao padrão de condrodistrofia no grupo de estudo | 39 |
| Gráfico 2b- Distribuição da amostra em relação ao padrão de condrodistrofia no grupo de controlo | 39 |
| Gráfico 3a- Distribuição da amostra em relação à idade no grupo de estudo | 40 |
| Gráfico 3b- Distribuição da amostra em relação à idade no grupo de controlo | 40 |
| Gráfico 4a- Distribuição da amostra em relação ao peso no grupo de estudo | 40 |
| Gráfico 4b- Distribuição da amostra em relação ao peso no grupo de controlo..... | 40 |
| Gráfico 5a- Distribuição da amostra em relação ao número de dias decorridos entre a abordagem cirúrgica e a entrada no CRAA no grupo de estudo..... | 41 |
| Gráfico 5b- Distribuição da amostra em relação ao número de dias decorridos entre a abordagem cirúrgica e a entrada no CRAA no grupo de controlo..... | 41 |
| Gráfico 6a- Percentagem do grau neurológico à saída do CRAA no grupo de estudo..... | 41 |
| Gráfico 6b- Percentagem do grau neurológico à saída do CRAA no grupo de controlo..... | 42 |

| | |
|---|----|
| Gráfico 7a- Percentagem do grau de funcionalidade à saída do CRAA no grupo de estudo | 42 |
| Gráfico 7b- Percentagem do grau de funcionalidade à saída do CRAA no grupo de controlo | 43 |
| Gráfico 8a- Percentagem do grau de sensibilidade à dor profunda à saída do CRAA no grupo de estudo | 43 |
| Gráfico 8b- Percentagem do grau de sensibilidade à dor profunda à saída do CRAA no grupo de controlo | 43 |

Índice de Tabelas

| | |
|---|----|
| Tabela 1- Lesões toracolombares agudas com predisposição para mielomalácia progressiva | 12 |
| Tabela 2- Sistema extrapiramidal e os seus feixes medulares motores descendentes | 21 |

Lista de Siglas e Abreviaturas

| | |
|----------------|---|
| AEC | Almofada de estimulação central |
| ATP | Adenosina trifosfato |
| BDNF | Fator neurotrófico derivado do cérebro |
| BID | Duas vezes por dia (do latim <i>bis in die</i>) |
| CCRP | <i>Certified Canine Rehabilitation Practitioner</i> |
| CDP | Correntes despolarizantes persistentes |
| CRAA | Centro de Reabilitação Animal da Arrábida |
| DDIV | Doença degenerativa do disco intervertebral |
| DIV | Disco intervertebral |
| EFM | Escala de Frankel Modificada |
| ETME-MS | Eletroestimulação transcutânea da medula espinhal multisegmental |
| FES | Estimulação elétrica funcional (do inglês <i>Functional Electrical Stimulation</i>) |
| GAG | Glicosaminoglicanos |
| GC | Grupo de controlo |
| GE | Grupo de estudo |
| GFAP | Proteína fibrilar glial ácida |
| GPC | Geradores de padrão central |
| HETLA | Hérnia de extrusão toracolombar aguda |
| HL | Hemilaminectomia |
| HVA | Hospital Veterinário da Arrábida |
| IGF1 | Fator de crescimento semelhante à insulina (do inglês <i>Insulin-like Growth Factor-1</i>) |
| IL-1 | Interleucina-1 |
| LERF | Locomoção espinhal de reflexos funcional |
| LERNF | Locomoção espinhal de reflexos não funcional |
| LRC | Líquido encefalorraquidiano |
| ME | Medula espinhal |
| MMP | Mielomalácia progressiva |
| MP | Membros posteriores |
| MT | Membros torácicos |
| NGF | Fator de crescimento neural (do inglês <i>Nerve growth factor</i>) |
| NMDA | N-metil D-aspartato |
| NMI | Neurónio motor inferior |
| NMS | Neurónio motor superior |
| NP | Núcleo pulposo |
| NRFI | Neuroreabilitação funcional intensiva |

| | |
|--------------|---|
| NRFRI | Neuroreabilitação funcional e regenerativa intensiva |
| PROM | Amplitude articular passiva (do inglês <i>Passive Range of Motion</i>) |
| RLOs | Radicais livres de oxigênio |
| RM | Ressonância magnética |
| ROM | Estimulação da amplitude articular (do inglês <i>Range of Motion</i>) |
| RTC | Reflexo tronco cutâneo |
| SDP | Sensibilidade à dor profunda |
| SNA | Sistema nervoso autônomo |
| SNC | Sistema nervoso central |
| TC | Tomografia computadorizada |
| TL | Treino locomotor |

Lista de Símbolos

Hz-Hertz

Kg-Quilo

Km/h- Quilômetro por hora

mA- Miliampere

mg/kg-Miligramas por quilo

nm- nanômetro

%-Porcentagem

1. Descrição das atividades desenvolvidas no estágio curricular

O presente relatório refere-se às atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular do curso de Mestrado Integrado em Medicina Veterinária, realizado entre dia 24 de setembro de 2018 e 29 de março de 2019, no Hospital Veterinário da Arrábida (HVA) e no Centro de Reabilitação Animal da Arrábida (CRAA), sob orientação da Dra. Ângela Martins e co-orientação da Doutora Berta São Braz.

O estágio realizou-se tanto em horário diurno como em horário noturno e foi repartido pelas diversas áreas clínicas existentes no HVA e CRAA, sendo estas: medicina preventiva, medicina interna, medicina de urgência, medicina física e reabilitação funcional, cirurgia de tecidos moles e ortopédica, internamento geral e internamento de cuidados intensivos. A área da medicina interna dividiu-se ainda nas seguintes especialidades: cardiologia, dermatologia, doenças infecciosas e parasitárias, endocrinologia, gastroenterologia e glândulas anexas, reprodução e obstetrícia, neurologia, oftalmologia, oncologia, ortopedia e doenças músculo-esqueléticas, otorrinolaringologia, pneumologia, urologia e nefrologia e toxicologia.

No HVA foi possível o acompanhamento de consultas de primeira opinião e de referência nas áreas de profilaxia, patologia médica e reabilitação funcional. Durante estas consultas, a estudante cooperou em procedimentos de medicina preventiva, tais como desparasitação interna e externa, vacinação e identificação eletrónica dos animais; na obtenção da história pregressa; na execução do exame clínico geral; e na execução de exames complementares de diagnóstico, tais como: exames hematológicos e bioquímicos, exames radiográficos, exames ecográficos, testes rápidos para doenças infecciosas e parasitárias e testes de fluoresceína e Schirmer. Nas consultas de referência participou na realização do exame de reabilitação neurológico e ortopédico.

No internamento a estudante acompanhou a evolução clínica dos doentes através da sua monitorização e executou ou auxiliou em procedimentos como: preparação e administração de medicamentos prescritos pelo médico veterinário responsável (por via, oral, endovenosa, intramuscular e subcutânea), administração da alimentação, higienização dos animais, limpeza e desinfeção das jaulas e camas, realização de pensos simples e pensos gordos, tratamento e limpeza de feridas, limpeza de suturas, remoção de pontos simples, colocação de cateteres, preparação de sistemas de soro, algaliações e nebulizações. Na monitorização dos doentes executou ou auxiliou na realização de eletrocardiogramas, medições de glicémia, medições de pressão arterial e colheita de amostras biológicas (nomeadamente sangue e urina), tal como na interpretação da análise destas mesmas amostras. Também cooperou em procedimentos como abdomocentese e toracocentese, colheita de urina por cistocentese, realização de punções aspirativas por agulha fina (PAAF), ressuscitação cardiopulmonar e eutanásia de animais internados ou de urgência.

Na área de cirurgia foi possível acompanhar cirurgias de tecidos moles e ortopédicas. A casuística clínica apresentou um maior número de intervenções cirúrgicas em tecidos moles, tais como ovariectomias e orquiectomias (sendo estes os dois procedimentos mais efetuados), mastectomias parciais e totais, nodulectomias, biópsias de pele, enterotomias/enterectomias, gastrotomias, gastropexias, esplenectomias, herniorrafias e uretostomia.

A estudante acompanhou os animais antes, durante e após as cirurgias através da avaliação das análises pré-cirúrgicas, admissão e preparação pré-cirúrgica do doente (tricotomia, colocação do cateter, limpeza e assepsia da zona a ser intervencionada), preparação e administração da medicação pré-cirúrgica e indução anestésica, entubação endotraqueal, preparação do material cirúrgico e dos aparelhos de anestesia, monitorização da anestesia, avaliação da recuperação pós-cirúrgica e monitorização pós-cirúrgica. Nas cirurgias houve ainda a oportunidade de a estudante realizar suturas cutâneas e subcutâneas.

Na medicina de urgência auxiliou na triagem e na execução dos seguintes procedimentos médicos: realização do protocolo de ressuscitação, avaliação da pressão arterial sistólica e média com associação a eletrocardiograma, avaliação das vias aéreas e execução de técnicas de oxigenoterapia. Deste modo, foi possível à estudante acompanhar diversos casos de urgências cardiorespiratórias, toxicológicas, politraumáticas e neurológicas (intracranianas e medulares).

A realização de exames complementares de diagnóstico proporcionou à estudante contactar com diversos protocolos e equipamentos, e deste modo acompanhar ou mesmo realizar diversos procedimentos, tais como urianálises (urina tipo II e urocultura), eletrocardiogramas, citologias, análises sanguíneas (hemograma, bioquímicas, ionograma, análises endócrinas, tempos de coagulação, lactato e proteína C) e exames imagiológicos (ecografia, ecocardiografia, radiografia e tomografia computadorizada).

No CRAA foram observados casos do foro neurológico, ortopédico e músculo-esquelético. As doenças do foro neurológico foram as que apresentaram uma maior casuística, destacando-se as hérnias discais de Hansen tipo I, nomeadamente em raças condrodistróficas. A nível ortopédico as afeções mais frequentes foram as luxações da patela, as roturas do ligamento cruzado, as displasias da anca e as osteoartrites. A nível musculo-esquelético destacaram-se as contraturas musculares secundárias a etiologias ortopédicas e neurológicas.

A estudante cooperou na realização de protocolos de reabilitação funcional intensiva através do acompanhamento dos animais (tanto em regime de internamento como em ambulatório), da monitorização, da avaliação da evolução clínica e do ajuste dos protocolos ao longo do tempo. Deste modo, foi-lhe possível participar na execução de diversas modalidades terapêuticas usadas na reabilitação funcional e manejo da dor, tais como: treino

locomotor em tapete terrestre e em tapete aquático, exercícios de cinesioterapia, acupuntura, eletroestimulação, ultrassons, laserterapia, termoterapia, crioterapia, ondas de choque, magnetoterapia, radiofrequência e exercícios de relaxamento e de alongamento.

O estágio curricular permitiu à estudante, não só a consolidação e aplicação prática dos conhecimentos acadêmicos adquiridos ao longo do curso, como a aquisição de novos conhecimentos, sobretudo nas áreas de reabilitação animal e medicina de urgências, bem como o nível de raciocínio clínico, contenção de animais, técnicas práticas e na forma de comunicação com tutores, sendo estas valências de elevada importância para um futuro enquanto médica veterinária.

2. Mielomalácia progressiva- Estado da arte

2.1 Conceito

O processo de mielomalácia consiste na necrose hemorrágica ou isquêmica e consequente liquefação do tecido da medula espinhal (ME), que pode ocorrer secundariamente a uma lesão medular aguda (Platt et al. 2006; Marquis et al. 2015; Cook and Drost 2018). De acordo com a extensão de ME afetada, podemos definir este processo como mielomalácia focal ou mielomalácia progressiva (MMP), também conhecida como mielomalácia ascendente-descendente e mielomalácia hemorrágica progressiva (Griffiths 1972; Fingerroth and de Lahunta 2015). Segundo Gilmour et al. (2016), a MMP apresenta muitas semelhanças à mielopatia progressiva ascendente subaguda nos homens.

A MMP é caracterizada pela necrose progressiva da ME, podendo ascender e/ou descender ao longo do tecido medular e, deste modo, envolver vários segmentos ou a totalidade da ME (Jeffery et al. 2013; Balducci et al. 2017). Em contraste com esta, a mielomalácia focal não é acompanhada por sinais clínicos progressivos, sendo restrita ao epicentro da lesão (Fingerroth and de Lahunta 2015; Gilmour et al. 2016) e podendo, eventualmente, evoluir para a forma de quisto (Platt et al. 2006).

A fisiopatologia da MMP ainda não se encontra esclarecida pela comunidade científica, propondo-se que seja resultante, primariamente, da contusão e compressão medular aquando da lesão e, secundariamente, à isquémia a que a ME é submetida após a mesma (Henke et al. 2016; Cook and Drost 2018). No epicentro da lesão originam-se fenómenos de hemorragia, reação inflamatória e necrose medular que se podem estender longitudinalmente pela ME através da base do funículo dorsal (Griffiths 1972; Lu et al. 2002; Platt et al. 2006). As raças condrodistróficas são as que evidenciam maior suscetibilidade ao desenvolvimento de MMP, nomeadamente a raça baixote, sendo os espaços vertebrais T12-T13 e L3-L6 os mais afetados (Balducci et al. 2017; Castel et al. 2017). Atualmente, acredita-se que, aproximadamente, 10% dos animais com hérnia de extrusão toracolombar aguda (HETLA) e ausência de sensibilidade à dor profunda (SDP) possam desenvolver MMP e obter critério para eutanásia (Lu et al. 2002; Olby et al. 2003; Forterre et al. 2010; Muguet-Chanoit et al. 2012; Jeffery et al. 2013; Marquis et al. 2015).

Os sinais de MMP surgem, normalmente, entre as primeiras 24 horas e o quinto dia após o trauma, resultando em paraplegia sem SDP (Castel et al. 2017). Com a migração ascendente e/ou descendente da mielomalácia ocorre o avanço gradual do reflexo do tronco cutâneo (RTC) e a mudança dos sinais de neurónio motor superior (NMS) para neurónio motor inferior (NMI) na região pélvica, com progressão destes défices neurológicos para a região torácica alta (Balducci et al. 2017). Estes défices ao atingirem a região torácica alta, afetam os nervos frénicos e os nervos dos músculos intercostais, despoletando uma paralisia

respiratória e em última instância a morte (Lu et al. 2002; Okada et al. 2010; Gilmour et al. 2016).

2.2 Fisiopatologia

A MMP foi descrita histologicamente pela primeira vez em 1972 e é caracterizada por uma lesão isquêmica e necrótica grave da ME (Griffiths 1972). As alterações parenquimatosas observadas na MMP apresentam semelhanças histopatológicas consistentes com a lesão medular originada tanto pela contusão e compressão medular, como pelos mecanismos fisiológicos presente na lesão secundária, sendo assim possível considerar que esta se desencadeia na sequência de uma lesão primária associada a secundária, que nestes casos se apresentam de forma grave (Platt et al. 2006; Marquis et al. 2015; Henke et al. 2016).

Os mecanismos por detrás da exacerbação e progressão longitudinal da MMP pela ME não se encontram esclarecidos mas acredita-se que estejam relacionados com alterações graves do suprimento sanguíneo na região toracolombar pela *arteria radicularis magna*, um importante ramo da artéria espinhal ventral, e/ou na região da intumescência lombossagrada (Fingeroth and de Lahunta 2015; Balducci et al. 2017; Castel et al. 2017). A *arteria radicularis magna* corresponde à artéria de Adamkiewicz no homem e vários estudos evidenciam que o seu comprometimento, após um trauma na junção toracolombar, resulta em fenómenos de isquémia e necrose que progridem cranio e caudalmente ao epicentro da lesão, sendo esta uma das hipóteses para a fisiopatologia da mielopatia progressiva ascendente subaguda (Mauter et al. 2000; Schmidt 2006; Planner et al. 2008; de Lahunta and Glass 2009; Fingeroth and de Lahunta 2015).

2.2.1 Lesão medular primária

A lesão medular primária corresponde ao evento traumático que origina destabilização mecânica das vias neurais e da microvasculatura e, conseqüentemente, alteração funcional e/ou morfológica da ME pelos fenómenos de compressão, contusão, laceração e/ou tração (LeCouter and Grandy 2010; Park et al. 2012; Cheriyan et al. 2014; Witiw and Fehlings 2015; Ahuja et al. 2017). A compressão e contusão apresentam um importante papel no compromisso da função neurológica espinhal após uma HETLA, sendo que a compressão refere-se à lesão deformante resultante da pressão anormal exercida no parênquima da ME e a contusão à lesão do parênquima devido à força do impacto (Brisson 2010).

2.2.2 Lesão medular secundária

A lesão medular secundária corresponde a uma cascata complexa de eventos bioquímicos e moleculares, desencadeada pela lesão primária, que origina alteração tanto do

fluxo sanguíneo como do ambiente metabólico da ME (Brisson 2010; Park et al. 2012). Estes eventos, esquematizados na Figura 1, incluem distúrbios vasculares, ativação da resposta inflamatória, stress oxidativo, alterações da concentração intracelular de iões e de neurotransmissores e a síndrome isquémia-reperfusão (Coughlan 1993; Borgens and Liu-Snyder 2012; Park et al. 2012; Losey et al. 2014; Mayer et al. 2016).

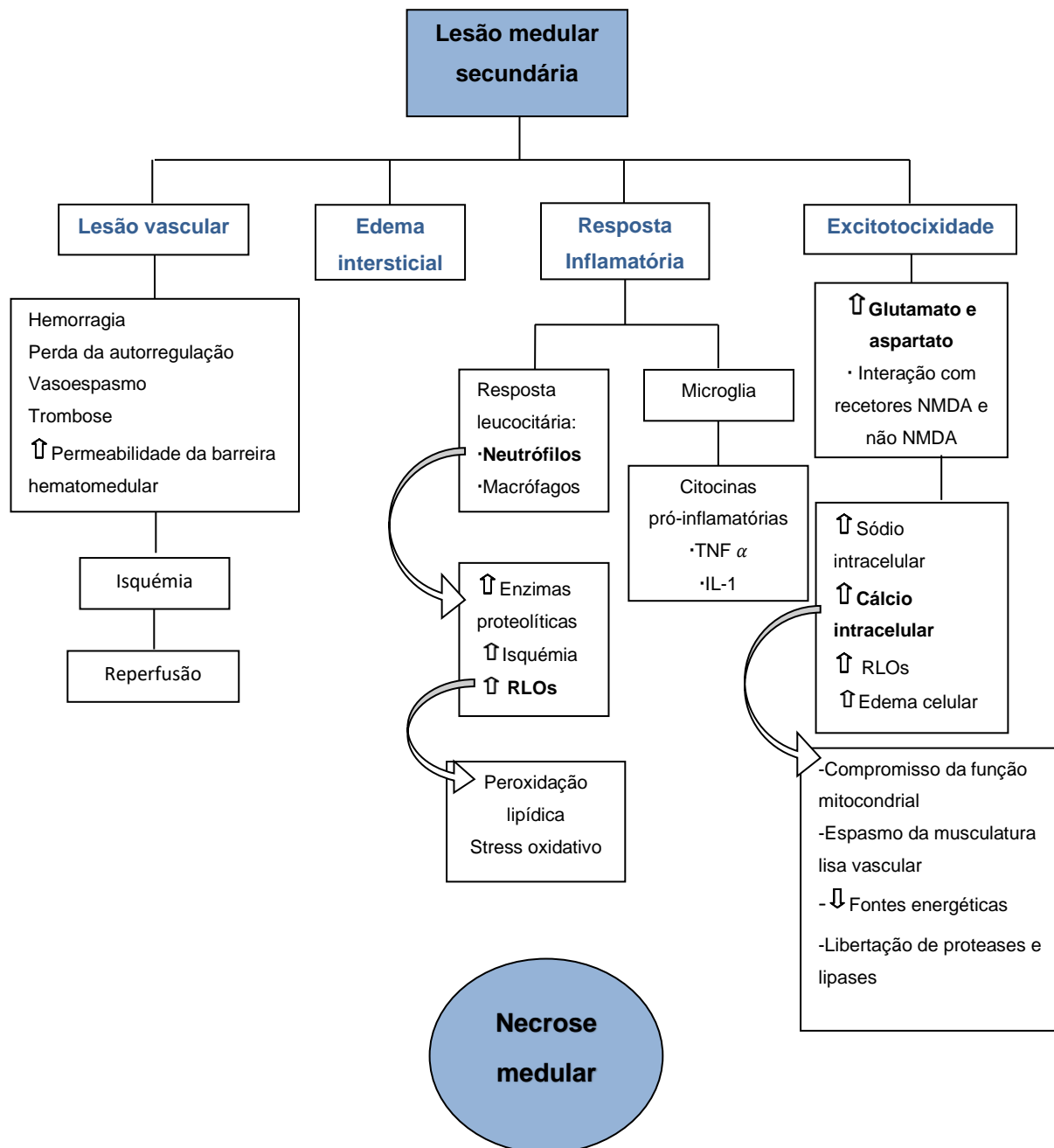


Figura 1- Esquema representativo da lesão medular secundária, elaborado pela estudante com base em Olby 1999 e Dumont et al. 2001.

2.2.2.1 Lesão vascular

A compressão e a contusão originam uma lesão da microvasculatura medular que promove o desenvolvimento de hemorragia, edema perivascular, trombose, vasoespasmo, isquémia e necrose (Olby 1999; Mauter et al. 2000; Park et al. 2012; Losey et al. 2014). Na MMP a gravidade destas lesões, encontra-se diretamente correlacionada com a força de impacto do trauma, nomeadamente da HETLA, podendo esta ser um fator determinante na progressão da MMP pela ME (Coughlan 1993; Henke et al. 2016; Balducci et al. 2017).

No epicentro da lesão, a hemorragia intraparenquimatosa inicia-se na substância cinzenta e estende-se, ao longo do tempo, para a substância branca, resultando na exacerbação do fenómeno hemorrágico, do vasoespasmo e da isquémia (Olby 2010; Henke et al. 2016). Para além desta, a hemorragia também é agravada pelas hemorragias petequiais que vão coalescendo e originando necrose hemorrágica progressiva da ME (Simard et al. 2013). Acredita-se que esta necrose hemorrágica progressiva possa ser intensificada por alterações na homeostasia iónica dos capilares, devido ao aumento exponencial da expressão dos recetores Sur1-Trpm4 consequente à lesão endotelial destes vasos (Gerzanich et al. 2009; Olby 2010; Park et al. 2012; Simard et al. 2013).

O sangue proveniente da hemorragia é por si só lesivo para o tecido nervoso, especialmente para os oligodendrócitos, e perpetua outros eventos nefastos, tais como: produção elevada de trombina, aumento do nível extracelular de glutamato, lise de glóbulos vermelhos, toxicidade por ferro, libertação de moléculas vasoativas, intensificação da rotura da barreira hematomedular e perda de autorregulação (Mauter et al. 2000; Okada et al. 2010; Simard et al. 2013; Losey et al. 2014). Segundo Mayer et al. (2016), a oxihemoglobina libertada pode estimular o aumento da expressão da endotelina-1, uma potente substância vasoconstritora e reguladora da função dos astrócitos, no parênquima medular e deste modo contribuir para o agravamento da hemorragia e progressão da MMP.

Após a lesão medular primária, instala-se, inicialmente, hipertensão arterial sistémica, mas ao fim de dez minutos esta é substituída por hipotensão, que se mantém durante horas (Olby 2010). A ME mantém a sua perfusão sanguínea através de um sistema autorregulador que atua perante alterações da pressão arterial sistémica. Deste modo, as alterações referidas anteriormente causam a perda da função autorreguladora comprometendo a capacidade da ME em manter o seu próprio fluxo sanguíneo e exacerbando a isquémia (Olby 2010; Park et al 2012; Ahuja et al. 2017).

A isquémia origina-se como resultado da lesão compressiva, do vasoespasmo e/ da trombose vascular e progride pela ME ao longo de várias horas (Olby 1999; Brisson 2010). Esta é considerada uma das condições mais importantes no mecanismo da lesão secundária, predispondo o desenvolvimento de hipóxia celular e a diminuição do transporte de eletrólitos nas mitocôndrias (Mauter et al. 2000; Kwon et al. 2011; Witiw and Fehlings 2015). Perante

estas alterações, o metabolismo aeróbico é substituído pelo anaeróbico ocorrendo diminuição da produção de adenosina trifosfato (ATP), disfunção das bombas transportadores de iões na superfície celular, diminuição do pH, retenção de ácido láctico e de metabolitos e ativação de proteases intracelulares (Brisson 2010). A disfunção das bombas de sódio causa acumulação intracelular de sódio e extracelular de potássio, enquanto a disfunção das bombas de cálcio promove a acumulação intracelular deste ião (Coughlan 1993; Borgens and Liu-Snyder 2012; Park et al. 2012; Kalogeris et al. 2012).

2.2.2.2 Excesso de libertação de neurotransmissores excitatórios- aspartato e glutamato

O glutamato e o aspartato são dois importantes neurotransmissores excitatórios do sistema neurológico central (SNC). Após uma lesão medular, ocorre um aumento da sua concentração induzida pela despolarização, pela libertação por neurónios lesados e pela diminuição da sua captação pelos astrócitos isquémicos (Olby et al. 1999a; Olby 2010; Park et al. 2012) . Segundo Olby (1999), em cães e após uma HETLA, a concentração de glutamato no líquido cefalorraquidiano aumenta em proporção com a gravidade da lesão.

A interação destes aminoácidos com os recetores N-metil D-aspartato (NMDA) e não-NMDA resulta na entrada rápida e excessiva de sódio nas células neurais, no aumento do edema celular, no aumento do cálcio intracelular e no aumento de radicais livres de oxigénio (RLOs) resultando, neste modo, na intensificação da lesão secundária e da morte neuronal (Olby et al. 1999a; de Lahunta and Glass 2009; Borgens and Liu-Snyder 2012; Ahuja et al. 2017).

2.2.2.3 Acumulação intracelular de cálcio

O aumento da concentração intracelular de cálcio é potenciado pela lesão da membrana celular, pela ativação de canais de cálcio, pela despolarização da membrana e pela ativação de recetores NMDA pelo glutamato (Olby 1999). A acumulação de cálcio compromete a função mitocondrial, provoca espasmo da musculatura lisa vascular, favorece a depleção das fontes energéticas celulares pela interação com iões fosfato e ativa proteases e lípases intracelulares cálcio-dependentes, que contribuem para a lise dos componentes do citoesqueleto e apoptose celular (Coughlan, 1993; Dumont et al. 2001; Park et al. 2012; Kalogeris et al. 2012).

2.2.2.4 Lesão celular pela produção de radicais livres de oxigênio

A produção de RLOs é derivada de diversos fenômenos, tais como, a síndrome isquemia-reperfusão, o aumento de cálcio e sódio intracelular e de potássio extracelular, a acumulação de glutamato e a presença de complexos de ferro e cobre nas petéquias (Olby 1999; Dumont et al. 2001; Marquis et al. 2015).

Os RLOs quando presentes em excesso reagem com as enzimas celulares e os ácidos gordos insaturados das membranas originando o fenômeno de peroxidação lipídica do SNC e, conseqüentemente, lesão glial, neuronal e endotelial (Olby 2010; Marquis et al. 2015). A lesão das membranas endoteliais desencadeia agregação plaquetária que intensifica a propagação da isquemia (Olby 2010). Para além da peroxidação lipídica, os RLOs também estão envolvidos no stress oxidativo das proteínas e ácidos nucleicos, bem como, na inibição da respiração mitocondrial (Ricci et al. 2009; Kalogeris et al. 2012).

2.2.2.5 Ativação de reposta inflamatória

Quando a ME é gravemente danificada, os leucócitos invadem a área afetada, em resposta aos sinais quimiotáticos, entre as primeiras três e seis horas após o trauma (Platt et al. 2006). A resposta leucocitária é iniciada pelos neutrófilos mas ao terceiro dia são os macrófagos que predominam (Park et al. 2012; Losey et al. 2014). A atividade dos neutrófilos causa a produção de RLOs, lesão do parênquima pela libertação de enzimas proteolíticas e lesão isquémica por tamponamento capilar, enquanto, os macrófagos são responsáveis pela fagocitose do tecido lesado (Kalogeris et al. 2012). A associação entre a resposta inflamatória e a trombose local exacerba a lesão isquémica (Ricci et al. 2009; Kalogeris et al. 2012; Ahuja et al. 2017).

Numa lesão medular, as células da microglia produzem citocinas pró- inflamatórias, nomeadamente o fator de necrose tumoral (TNF α) e a interleucina-1 (IL-1), que contribuem para a permeabilidade da barreira hematomedular, o recrutamento de células inflamatórias e a produção de substâncias lesivas para a ME, como também para o desenvolvimento dos fenômenos de apoptose e necrose celular (Dumont et al. 2001; Olby, 2010; Jeffery et al. 2013; Ahuja, 2017).

2.2.2.6 Síndrome isquémia- reperusão

O fenômeno isquémia-reperusão (Figura 2) é uma condição patológica que consiste num desequilíbrio metabólico tecidual resultante de uma profunda hipóxia e disfunção microvascular durante um período de isquémia, seguido da restauração da perfusão sanguínea e da reoxigenação (Winqvist and Kerr 1997; Eltzschig and Eckle 2011; Borgens and Liu-Snyder 2012; Kalogeris et al. 2012).

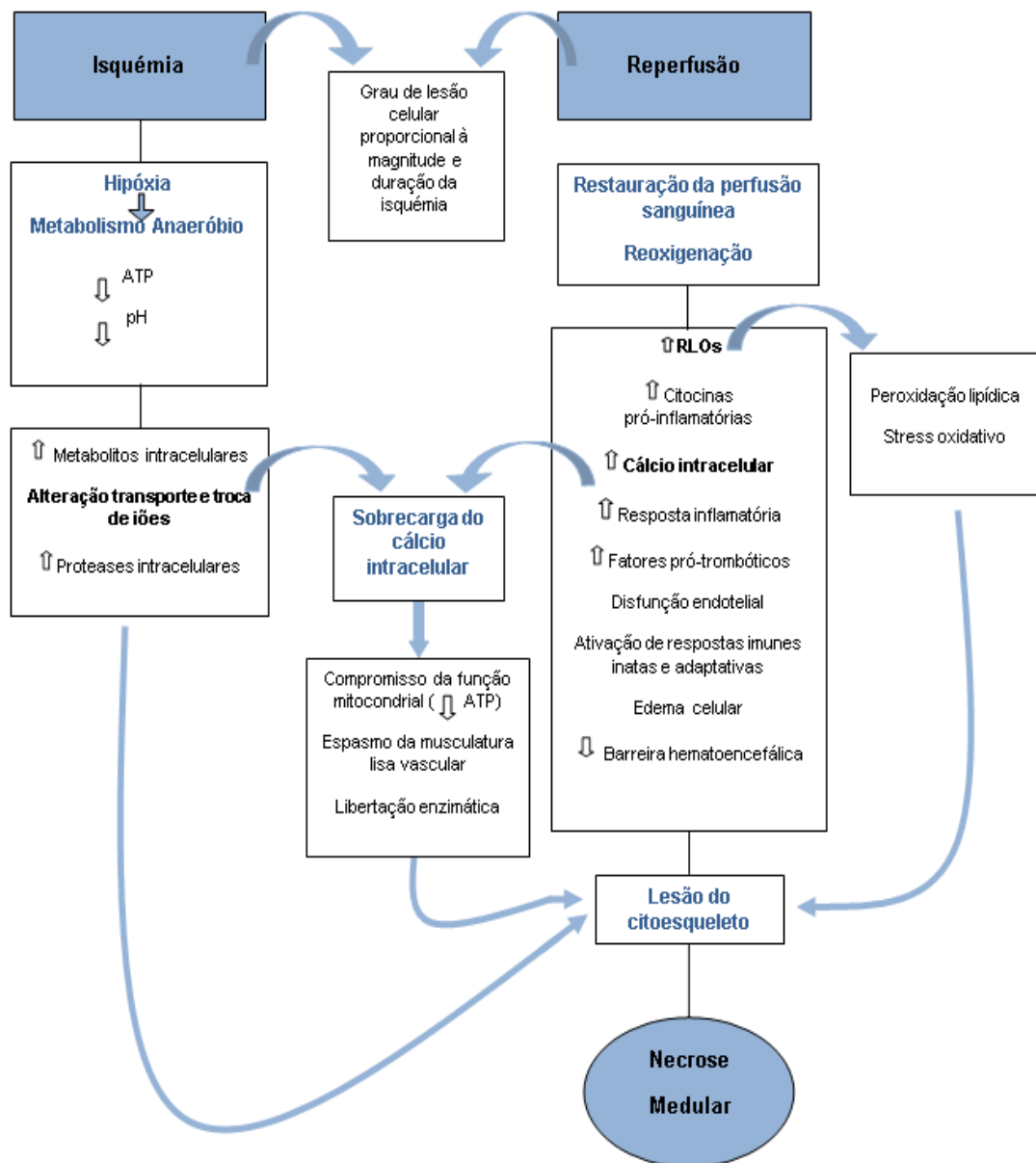


Figura 2- Esquema representativo do mecanismo da síndrome isquemia-reperfusão, elaborado pela estudante com base em Winquist and Kerr 1997; Yellon and Hausenloy 2007; Eltzschig and Eckle 2011 e Kalogeris et al. 2012.

Este processo é necessário e paradoxo, pois, por um lado, é essencial a reperusão do tecido lesionado de maneira a minimizar a evolução para a lesão necrótica e por outro esta origina alterações funcionais e estruturais celulares que contribuem para exacerbação da lesão, que se poderá tornar irreversível (Dumont et al. 2001; Borgens and Liu-Snyder, 2012; Fingerth and de Lahunta 2015). A disfunção e/ou morte celular são diretamente proporcionais à extensão e duração do episódio de isquemia, assim sendo, é necessário que o seu mecanismo de reversão se instale o mais cedo possível (Kalogeris et al. 2012).

A reperfusão consiste na revascularização e restauração do fluxo sanguíneo de modo a reequilibrar o pH e reintroduzir oxigênio e nutrientes necessários ao metabolismo das células, assim como remover metabólitos que possam ser prejudiciais ao mesmo (Kalogeris et al. 2012). No entanto, este fenômeno, após um grave episódio de isquemia, pode exacerbar a lesão instalada ao expô-la a agressões adicionais (Winqvist and Kerr 1997; Eltzschig and Eckle 2011).

O mecanismo de reperfusão (Figura 3) é complexo e multifatorial, envolvendo o aumento da produção de RLOs, sobrecarga de cálcio, liberação de citocinas pró-inflamatórias, aumento da permeabilidade mitocondrial, resposta inflamatória pronunciada, disfunção endotelial e lesão do parênquima (Winqvist and Kerr 1997; Yellon and Hausenloy 2007; Kalogeris et al. 2012). A reperfusão contribui ainda para a ativação de respostas imunes inatas e adaptativas, o aumento do edema celular e a perda da barreira hematoencefálica (Eltzschig and Eckle 2011).

2.3 Lesões toracolombares agudas com predisposição para mielomalácia

A MMP desencadeia-se, como anteriormente mencionado, após uma lesão toracolombar medular aguda, sendo assim importante referir o conjunto variado destas lesões para que na prática clínica esta condição seja mais vezes incluída nos diagnósticos diferenciais de cães que apresentem paraplegia e ausência de SDP nos membros pélvicos (MP). Estas lesões encontram-se enumeradas na Tabela 1.

As lesões medulares de carácter agudo são umas das causas mais comuns de disfunção neurológica em cães e, geralmente, ocorrem na sequência de um episódio traumático (Olby 2010). Os traumatismos medulares ocorrem como resultado de fatores intrínsecos, como doença degenerativa do disco intervertebral (DDIV), fraturas e luxações e lesões de origem vascular, e extrínsecos, como fraturas, luxações e sub-luxações vertebrais a eventos traumáticos (Lorenz et al. 2011; De Risio et al. 2015).

A MMP ocorre aproximadamente em 10% dos animais com DDIV grave, que origina alterações estruturais significativas da substância cinzenta e branca e perda da SDP (Lu et al. 2002; Olby, et al 2003; Platt et al. 2006; Muguet-Chanoit et al. 2012; Jeffery et al. 2013; Marquis et al. 2015; Gilmour et al. 2016).

Tabela 1- Lesões toracolombares agudas com predisposição para mielomalácia progressiva

| Etiologia | Lesão aguda toracolombar com predisposição para MMP | Fonte bibliográfica |
|---------------------|---|--|
| Degenerativa | DDDIV-Hérnia Hansen tipo I Malformação medular ou vertebral | De Risio et al. 2015; Fingeroth and de Lahunta 2015. |
| Neoplásica | De origem: Hematopoiética Metastática Primária Vertebral | de Lahunta and Glass 2009; Lorenz et al. 2011. |
| Infeciosa | Abcesso vertebral Discoespondilite Enfisema epidural Mielite: por rickettsia bacteriana protozoária micótica Osteomielite vertebral Raiva | de Lahunta and Glass 2009; Lorenz et al. 2011; Coates 2013. |
| Traumática | Fratura/ Luxação/ Contusão HETLA Hérnia de Hansen tipo III | Coates 2013; De Risio et al. 2015; Fingeroth and de Lahunta 2015. |
| Vascular | Embolismo fibrocartilágíneo Tromboembolismo Aórtico | Lorenz et al. 2011; Coates 2013. |

2.3.1 Doença Degenerativa do Disco Intervertebral (Hérnias de Hansen tipo I)

A DDDIV é uma doença neurológica caracterizada pela extrusão ou protusão de material do DIV para o interior do canal medular que, conseqüentemente, origina lesão da ME e/ ou das raízes nervosas através de forças de concussão e/ou compressão (Coates 2013). Esta pode ser classificada em hérnia de Hansen tipo I ou extrusão, de tipo II ou protusão e de tipo III ou extrusão não compressiva do núcleo pulposo (Lorenz et al. 2011; Bergknut et al. 2013; De Risio 2015).

A apresentação clínica mais frequente é sob a forma de hérnia de extrusão, ocorrendo esta com maior incidência nas raças condrodistróficas (Muguet-Chanoit et al. 2012; Bergknut et al. 2013; Marquis et al. 2015; Jeffery et al. 2016). O DIV pode sofrer extrusão na sequência de um fenômeno de degenerescência e/ou secundário a um trauma que cause o

deslocamento abrupto das estruturas anatómicas envolvidas (De Risio et al. 2009; Brisson 2010).

A hérnia de extrusão ou de Hansen tipo I nas raças condrodistróficas é, tipicamente, associada à degenerescência condróide, fenómeno que consiste na perda da propriedade hidrostática do DIV e da sua capacidade de manter e sustentar a pressão intervertebral, devido à diminuição de glicosaminoglicanos (GAG) e do teor em água e ao aumento do colagénio (Brisson 2010; Olby and Jeffery 2012; Bergknut et al. 2013a; De Risio et al. 2015). O processo de condroidificação caracteriza-se pela transformação progressiva do núcleo pulposo (NP), de consistência gelatinosa, em tecido fibrocartilágneo, ocorrendo substituição das células mesenquimatosas por células semelhantes a células condróides, sendo, deste modo, a estrutura anelar que sustenta o NP perdida e a ocorrência do fenómeno de extrusão possível (Brisson 2010; Bergknut et al. 2013a). Nas raças condrodistróficas, por volta do ano de idade, 75% a 90% dos cães têm o NP transformado em tecido cartilaginoso hialino (de Lahunta and Glass 2009; Brisson 2010; Aikawa et al. 2014; De Risio et al. 2015).

A extrusão aguda do DIV é caracterizada pela presença de material de tecido mole do DIV no canal vertebral e pela hemorragia extradural (Coates 2013). Surge, geralmente, sob a forma aguda e conduz a uma mielopatia focal compressiva (Lorenz et al. 2011). No caso de mielopatia progressiva grave, a compressão instalada altera o tecido neural e o suprimento vascular, originando isquémia e edema, que desempenham um papel fundamental no desenvolvimento de degenerescência medular grave e MMP (Lorenz et al. 2011; Castel 2017).

Nas raças condrodistróficas a neurolocalização de HETLA incide entre os espaços vertebrais T12-T13 e L1-L2 enquanto nas raças não condrodistróficas sucede entre L1-L2 e L2-L3 (De Risio et al. 2015). Uma HETLA raramente ocorrerá entre T1-T10 pela presença do ligamento intercapital que reforça a estabilidade deste segmento vertebral (Griffin IV et al. 2009; Brisson 2010; Lorenz et al. 2011; Aikawa et al. 2014).

2.4 Fatores de predisposição e de risco clínico

O conhecimento dos fatores de predisposição e de risco envolvidos no desenvolvimento da MMP é de extrema importância, pois através da sua identificação será possível propor planos terapêuticos e prognósticos mais adequados (Balducci et al. 2017). Importante realçar que pelo facto da fisiopatologia da doença não ser completamente compreendida, atualmente não existe um tratamento clínico aplicável e o prognóstico é considerado grave a reservado (Platt et al. 2006; Okada et al. 2010; Fingerroth and de Lahunta 2015; Henke et al. 2016).

As HETLA graves com ausência de SDP, como referido anteriormente, despoletam o desenvolvimento de MMP em 10% dos casos (Muguet-Chanoit et al. 2012), sendo assim possível correlacionar os seus fatores de predisposição e de risco com os de MMP.

As raças condrodistróficas são as mais suscetíveis à MMP devido à sua predisposição para desenvolver DDDIV (Fingerroth and de Lahunta et al. 2015), nomeadamente os baixotes, sendo que 19% a 24% destes, até 62% em determinadas linhagens, irão desenvolver sinais clínicos de DDDIV ao longo da sua vida (Brisson 2010). A raça baixote apresenta ainda predisposição para a perda da SDP em caso de DDDIV e para recorrência dos sinais clínicos após cirurgia (Olby et al 2003; Levine et al. 2006; Brisson 2010; Okada et al. 2010).

As raças condrodistróficas desenvolvem DDDIV geralmente entre os três e os sete anos de idade, sendo a neurolocalização mais frequente entre os espaços vertebrais T12-T13 e L1-L2, no entanto, os baixotes apresentam também uma relevante suscetibilidade nas porções mais caudais da coluna, principalmente entre L3-L7 (Brisson 2010). Deste modo, os casos de MMP vão, conseqüentemente, refletir a mesma incidência em termos de idade e de neurolocalização que as DDDIV (Aikawa et al. 2014; Castel et al. 2017).

A disfunção neurológica após uma HETLA pode ser classificada de acordo com a escala de Frankel modificada (EFM) (Anexo Tabela 1). De acordo com esta escala os animais que revelem grau 3 (paraparesia não ambulatória), ou inferior, em menos de 48 horas apresentam uma maior probabilidade de desenvolver MMP, principalmente os de grau 0 (paraplegia com ausência à SDP) (Frankel et al. 1969; Olby et al. 2003; Griffin IV et al. 2009; Levine et al. 2009; Forterre et al. 2010; Van Wie et al. 2013; Balducci et al. 2017).

A ressonância magnética (RM) representa um importante meio auxiliar de diagnóstico na identificação de possíveis casos de MMP (Okada et al. 2010; Gilmour et al. 2016). Se após uma HETLA, a RM em imagens ponderadas em T2 revelar uma área de hiperintensidade igual ou superior a 6 vezes o comprimento do corpo vertebral de L2 existe uma maior probabilidade de se desenvolver MMP (Platt et al. 2006; Fingerroth and de Lahunta 2015; Balducci et al. 2017).

2.5 Diagnóstico de mielomalácia progressiva

O diagnóstico de MMP é difícil e deve ser baseado na combinação da história progressiva e sinais clínicos específicos, no exame neurológico e nos resultados dos exames complementares de diagnóstico, para que deste modo seja possível estabelecer um prognóstico correto (Duval et al. 1996; Okada et al. 2010; Muguet-Chanoit et al. 2012; Gilmour et al. 2016).

2.5.1 Sinais clínicos

A suspeita de MMP é considerada perante um quadro clínico de paraplegia com perda de SDP nos MP que se estabeleça entre as primeiras 24 horas e o quinto dias após a lesão primária e que origine sinais de NMI nos MP e avanço do RTC, sendo estes indicadores da

extensão da lesão pela matéria cinzenta da ME (Griffiths 1972; Lu et al. 2002; Okada et al. 2010; Fingerroth and de Lahunta 2015; Balducci et al. 2017; Castel et al. 2017). Os sinais de NMI consistem numa diminuição ou ausência dos reflexos e do tônus muscular e numa rápida atrofia neurogénica (de Lahunta and Glass 2009; Lorenz et al. 2011).

O RTC, antigamente designado de reflexo panicular, é um reflexo espinhal que consiste na contração muscular produzida pela aplicação de um estímulo mecânico na pele da zona adjacente às apófises espinhosas da coluna vertebral (Lorenz et al 2011). Os cães neurologicamente normais, geralmente, apresentam o limite cranial do RTC ao nível da vértebra T2 e o limite caudal ao nível da vértebra L6, no entanto, quando apresentam uma lesão toracolombar entre T3-L3 a via ascendente do RTC é interrompida e ocorre o avanço cranial do limite caudal, sendo esta alteração utilizada para definir a neurolocalização da lesão (Muguet-Chanoit et al. 2012; Fingerroth and de Lahunta 2015). O avanço do RTC dois espaços intervertebrais ao local da lesão é considerado um dos primeiros sinais de MMP, podendo surgir antes da paraplegia, e quando conjugado com o aparecimento de outros sinais de degradação neurológica, torna-se um forte indicador (Olby et al. 2003; Jeffery et al. 2013; Sato et al. 2013; Castel et al. 2017). Segundo Muguet-Chanoit et al. (2012), cães diagnosticados com MMP e que reverteram o avanço cranial possuem uma probabilidade de 9,6 vezes superior de melhorar a função motora.

A mielomalácia ascendente caracteriza-se pelo avanço cranial do RTC, desenvolvimento da síndrome de Horner, paresia da via óculo-simpática com sinais de ptose, miose, enoftalmia e protrusão da terceira pálpebra (Brisson 2010; Okada et al. 2010; Coates 2013), flacidez dos músculos da parede abdominal, incapacidade de decúbito esternal, dificuldade respiratória por paresia ou paralisia dos músculos intercostais e do diafragma e, em última instância, tetraplegia e morte por paragem respiratória, que ocorre geralmente sete a dez dias após o início dos sinais ascendentes (Platt et al. 2006; Muguet-Chanoit et al. 2012; Gilmour et al. 2016; Castel et al. 2017). A mielomalácia descendente inclui a progressão de sinais de NMS para sinais de NMI nos MP, na cauda, no períneo e no ânus (Lu et al. 2002; Okada et al. 2010; Lorenz et al. 2011; Sato et al. 2013; Marquis et al. 2015; Balducci et al. 2017).

Simultaneamente à apresentação da MMP ocorre o aparecimento de sinais clínicos sistémicos pelo envolvimento das estruturas do SNC intracranianas, tais como modificações do estado mental e da temperatura corporal (Jeffery et al. 2013; Castel 2017).

O desenvolvimento dos sinais clínicos, representado na Figura 3, pode variar de caso para caso e está diretamente relacionado com o progresso longitudinal da necrose hemorrágica do tecido medular e dos segmentos medulares adjacentes (Henke et al. 2016; Mayer et al. 2016; Balducci et al. 2017).

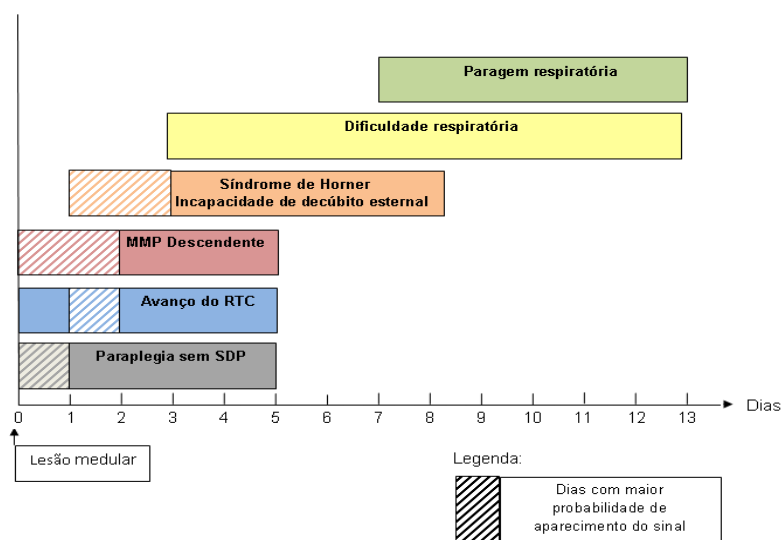


Figura 3- Esquema representativo da progressão em dias dos sinais clínicos de mielomalácia progressiva após lesão medular, elaborado pela estudante com base em Okada et al. 2010; Fingeroth and de Lahunta 2015; Balducci et al. 2017 e Castel et al. 2017.

2.5.2 Mielomalácia versus Choque espinal

O choque espinal é descrito como a interrupção da estimulação das vias descendentes supraespinhais após um trauma grave da ME, que origina diminuição ou ausência do tônus muscular e dos reflexos espinhais caudalmente ao local de lesão (Smith and Jeffery 2005). A importância de incluir esta condição como diagnóstico diferencial de MMP, deriva não só do facto de ambas as condições ocorrerem após um trauma medular e possuírem manifestações clínicas semelhantes, mas também pelo facto de apresentarem abordagens clínicas e prognósticos completamente opostos (Henke et al. 2013; Park et al. 2012; Martins 2016).

Na sequência de uma lesão toracolombar aguda, tanto completa como incompleta, deve-se suspeitar de choque espinal se no primeiro exame neurológico estiverem presentes sinais clínicos de NMI em vez de NMS, tais como, flacidez e hiporreflexia ou arreflexia dos MP, hipotensão sistémica, ausência de função dos esfíncteres e comprometimento da função do sistema nervoso autónomo (SNA) caudalmente à lesão (Smith and Jeffery 2005; deLahunta and Glass 2009; Ropper and Ropper 2017). De acordo com Full et al. (2016), esta condição clínica ocorre em cerca de 6% dos cães que sofreram uma lesão toracolombar associada a episódios de embolismo fibrocartilágneo.

A fase de hiporreflexia ou arreflexia é seguida pelo retorno gradual dos reflexos espinhais e, eventualmente, por hiperreflexia com evolução para a espasticidade dos MP (Martins 2016). Embora ainda seja desconhecida a duração desta condição e o período de tempo necessário para a recuperação dos reflexos espinhais, é possível considerar que cães

com evidências clínicas de choque espinhal possuem uma elevada probabilidade de, pelo menos, atingirem recuperação parcial do estado neurológico (Full et al. 2016).

2.5.3 Exames complementares de diagnóstico

Os meios de diagnóstico complementares permitem estabelecer um diagnóstico mais preciso pelo descarte de diagnósticos diferenciais e, assim, permitem a elaboração de planos terapêuticos e prognósticos mais assertivos.

2.5.3.1 Ressonância magnética

A RM é um meio de diagnóstico imagiológico complementar de qualidade avançada que permite reconhecer lesões intraparenquimatosas, tendo assim implicações significativas no prognóstico e no potencial de recuperação neurológica (Scrivani 2010; Gilmour et al. 2016). Este é o meio de diagnóstico *gold standard* para a detecção de MMP (Balducci et al. 2017; Castle et al. 2017), uma vez que o raio-x não permite identificar de forma exata a localização da lesão primária nem observar lesões do parênquima e a tomografia computadorizada (TC) possui uma qualidade inferior na visualização da lesão intraparenquimatosa e conseqüentemente uma menor precisão na identificação da mesma e da sua extensão (Scrivani 2010; Lorenz et al. 2011; Coates 2013).

A RM de cães paraplégicos sem SDP com um trauma medular, nomeadamente uma HETLA, pode ser indicativa de MMP sempre que revele uma hiperintensidade extensa no plano sagital ponderado em T2 que abranja uma área igual ou superior a 6 vezes o comprimento do corpo vertebral de L2, sendo esta indicativa de necrose extensa do parênquima e de prognóstico grave, no entanto, a sua ausência não descarta a possibilidade de ser um caso de MMP (Platt et al. 2006; Okada et al. 2009; Balducci et al. 2017). Também se deve considerar a possibilidade de MMP quando a RM em sequência ecogradiante demonstrar hipointensidade difusa cranial e caudalmente ao local de extrusão do DIV (Platt et al. 2006; De Risio et al. 2009; Levine et al. 2009; Okada et al. 2010; Fingerroth and de Lahunta 2015).

Os resultados obtidos por RM podem ser correlacionados com análises ao líquido cefalorraquidiano (LRC) de forma a potenciar o valor de diagnóstico de MMP. Na análise de LRC para além dos sinais típicos de HELTA, como pleocitose neutrófila e concentração de proteínas elevada, a detecção de xantocromia, isto é, LRC com coloração amarela devido ao catabolismo da hemoglobina após hemorragia meníngea, pode ser indicativo desta condição (Okada et al. 2010).

Segundo Gilmour et al. (2016), em caso de ausência de SDP o uso de RM com recurso à sequência de pulso sagital de rotação única poderá melhorar a eficácia de detecção de MMP sempre que a atenuação do sinal de LRC seja igual ou superior a 7,4 vezes o comprimento

da L2. A atenuação do LRC observada pode dever-se à hemorragia, ao estreitamento do espaço subaracnoide, ao material de extrusão e/ou ao edema medular, como também à modificação da composição do LRC pela rotura de membranas celulares no momento do impacto.

2.5.3.2 GFAP- Marcador de mielomalácia progressiva

A medicina, perante o mau prognóstico agregado às lesões do SNC, tem procurado investir na descoberta de biomarcadores que permitam quantificar antecipadamente a gravidade da lesão, tanto a nível motor como sensorial, para que deste modo seja possível orientar eficazmente a atuação clínica. Os testes com uso de biomarcadores devem ser acessíveis, rápidos e não invasivos e possuir uma elevada sensibilidade e especificidade (Sato et al. 2013; Olby et al. 2018).

A medicina humana tem apostado na investigação de biomarcadores mais específicos para o tecido nervoso, tais como a proteína fibrilar glial ácida (GFAP), sendo os seus níveis quantificados tanto no soro como no LRC e usados no diagnóstico de trauma cranioencefálico e de doenças neurodegenerativas como Alzheimer, Parkinson, esclerose lateral amiotrófica, esclerose múltipla, entre outras (Ricci et al. 2009; Wiesmann et al. 2010; Sato et al. 2013).

A GFAP é a principal proteína estrutural dos filamentos intermédios que constituem o citoesqueleto dos astrócitos maduros e estes, por sua vez, são a célula glia mais representativa do SNC e intervêm, tal como os seus precursores, na manutenção da barreira hematoencefálica, na modulação das sinapses, no suporte estrutural, metabólico e trófico dos neurónios, na regulação dos níveis extracelulares de iões e de neurotransmissores e na neuroprotecção do SNC (Liedtke et al. 1996; McCall et al. 1996; Eng et al. 2000; Petzold et al. 2004; Ricci et al. 2009; Wiesmann et al. 2010).

Mediante um episódio traumático grave do SNC, os astrócitos são lesados e a GFAP, geralmente insolúvel, é libertada no LRC no estado solúvel (Sato et al. 2013). A via que permite a passagem de GFAP do LRC para a circulação sistémica ainda não está compreendida, supondo-se que aconteça ou por rotura da barreira hematoencefálica ou por influência da sua concentração no LRC, sendo que perante concentrações muito altas ocorre passagem desta para o sangue (Olby et al. 2018).

A quantificação de GFAP no soro representa um método de diagnóstico futurista na medicina veterinária, nomeadamente na deteção de casos de MMP, tendo já apresentando bons resultados, tanto a nível de especificidade como de sensibilidade para esta condição, no entanto, ainda não existe um teste específico para cães, sendo usado o teste de ELISA da medicina humana (Balducci et al. 2017; Castel et al. 2017;). A concentração de GFAP parece correlacionar-se com a gravidade da lesão e, conseqüentemente, com o grau de

comprometimento dos astrócitos, apresentando concentrações significativamente maiores em cães diagnosticados com MMP do que em cães diagnosticados com HETLA (Sato et al. 2013).

É importante realçar que não se conhece o intervalo de tempo que a GFAP demora a entrar na circulação sistémica, contudo estudos anteriores evidenciam a possibilidade de detetá-la em 24 horas a 5 dias após o aparecimento de paraplegia (Sato et al. 2013; Castel et al. 2017). Em caso de existir uma forte suspeita de MMP e o primeiro resultado for negativo aconselha-se a repetição do teste (Sato et al. 2013). Por último, deve-se considerar também a possibilidade de detetar esta proteína em casos de mielomalácia focal (Sato et al. 2013; Olby et al. 2018).

2.6 Prognóstico clínico

O prognóstico das lesões toracolombares agudas depende diretamente da sua gravidade, isto é, se após uma lesão o animal apresentar défices motores, mas preservar a SDP o seu prognóstico será bom. Já se o animal se encontrar paraplégico e sem SDP, só existe 50% a 60% de possibilidade destes recuperarem parte da sua função neurológica (Duval et al. 1996; Olby et al. 2018). De acordo com a EFM (Anexo Tabela 1), o prognóstico vai ser cada vez mais grave quanto menor for o grau de disfunção neurológica, ou seja, o grau 0 (paraplegia com ausência à SDP) apresenta o prognóstico mais reservado (Olby et al. 2003; Griffin IV et al. 2009; Levine et al. 2009; Forterre et al. 2010; Van Wie et al. 2013; Balducci et al. 2017).

O prognóstico de MMP é considerado grave, sendo avaliado ao longo do tempo, entre o episódio traumático e o desenvolvimento dos sinais clínicos, nomeadamente da paraplegia e da perda da SDP, que como anteriormente referido, está associada a um mau prognóstico (Olby 2003; Platt et al. 2006; Okada et al. 2010; Marquis et al. 2015; Balducci et al. 2017; Castel et al. 2017; Jeffery et al. 2017).

O RTC é um fator de prognóstico para o desenvolvimento de MMP, uma vez, que o avanço do seu limite caudal, no sentido cranial, nos primeiros dias após a lesão permite detetar os seus estágios iniciais e, deste modo, prever com mais assertividade a gravidade desta disfunção neurológica (Olby et al. 2003; Jeffery et al. 2013; Sato et al. 2013; Castel et al. 2017). Em caso de reversão do avanço do RTC, os cães com MMP possuem uma probabilidade 9,6 vezes superior de melhorar a função motora. (Muguet-Chanoit et al. 2012).

A presença da síndrome de Horner também é um fator de mau prognóstico, uma vez, que significa que a MMP já ascendeu até à região torácica alta e o animal apresenta um risco elevado de desenvolver paragem respiratória por disfunção dos nervos frénicos (Lu et al. 2002; Okada et al. 2010; Coates 2013; Fingerroth and de Lahunta 2015; Gilmour et al. 2016).

A MMP tem critério para eutanásia visto que não existe tratamento clínico, contudo, é possível recuperar alguma funcionalidade, dependendo dos sinais apresentados e da sua

gravidade (Marquis et al. 2015; Balducci et al. 2017). Segundo Castel et al. (2017), a maioria dos cães desenvolve sinais de MMP em 2 dias após a lesão primária e progride para eutanásia em 4 dias após o início dos sinais clínicos.

2.7 Neuroreabilitação funcional intensiva como plano terapêutico secundário

A neuroreabilitação funcional intensiva (NRFI) tem como principal objetivo permitir ao animal readquirir equilíbrio, controlo postural e capacidade motora, para que obtenha autonomia funcional e, conseqüentemente, uma melhoria da sua qualidade de vida (Edgerton et al. 2006; Harkema et al. 2012; Martins 2015).

O plano de NRFI em casos de MMP baseia-se na estimulação do movimento involuntário promovido pelos geradores de padrão central (GPC) e pelos circuitos neurais lombossagrados, através da conjugação de modalidades, tais como a cinesioterapia, o treino locomotor e a eletroestimulação, que originam neuroplasticidade e neuromodulação dos mesmos (Gerasimenko et al. 2008; Dietz and Harkema 2004; Millis and Levine 2014; Martins 2016).

2.7.1 Medula espinhal

Para exercer estes procedimentos é necessário compreender noções de neurofisiologia e neuroanatomia, levando assim à realização de uma breve revisão sobre o sistema motor somático e das propriedades da ME.

2.7.1.1 Sistema motor somático- Sistema piramidal e extrapiramidal

As estruturas supraespinhais, nomeadamente o córtex motor, cerebelo e tronco cerebral, desempenham um importante papel no controlo central do movimento voluntário (Thomson and Hahn 2012; Klein 2013). O córtex motor e o tronco cerebral originam os feixes medulares motores descendentes, que de acordo com as suas características anatómicas são classificados em feixes pertencentes ao sistema piramidal ou ao sistema extrapiramidal (Lorenz and Kornegay 2004; de Lahunta and Glass 2009; Klein 2013; Guertin 2014; Uemura 2015).

Os feixes medulares motores descendentes facultam a transmissão dos impulsos nervosos entre as estruturas supraespinhais, a ME e os neurónios motores inferiores, contribuindo assim tanto para o controlo da locomoção e da postura como para a modulação da ação dos GPC (Klein 2013; Uemura 2015). Desse modo, apesar de cada um destes feixes possuir características e funções singulares, a recuperação funcional após uma lesão medular

é atingível pela redundância das atividades motoras apresentada por estes (de Lahunta and Glass 2009; Uemura 2015).

O sistema piramidal é constituído pelos feixes corticopontino, corticonuclear e corticoespinhal que se originam no córtex cerebral e descendem, pelas pirâmides da medula oblonga, até à ME (Lorenz and Kornegay 2004; de Lahunta and Glass 2009; Klein 2013; Guertin 2014; Uemura 2015). A principal função destes feixes é a regulação da atividade motora dos nervos espinhais periféricos e dos músculos posturais durante o movimento voluntário (Klein 2013; Guertin 2014; Uemura 2015; Schenkman et al. 2016).

O sistema extrapiramidal é formado pelos feixes reticuloespinhal pontino, reticuloespinhal medular, vestibuloespinhal, tetoespinhal e rubroespinhal (Klein 2013), tendo estes origem nos núcleos motores do tronco cerebral e descendendo pela ME sem passar pelas pirâmides da medula oblonga (de Lahunta and Glass 2009; Klein 2013; Guertin 2014). Este sistema desempenha um importante papel nas atividades motoras dos animais quadrúpedes (Tabela 2), como o cão e o gato, uma vez que o seu sistema piramidal é menos desenvolvido comparativamente ao dos animais bípedes (de Lahunta and Glass 2009; Lorenz 2011; Thomson and Hahn 2012; Uemura 2015).

Tabela 2- Sistema extrapiramidal e os seus feixes medulares motores descendentes

| Sistema extrapiramidal | Função | Fonte bibliografica |
|---------------------------------------|--|--|
| Feixe reticuloespinhal pontino | Manutenção da despolarização para aumento da contração dos músculos extensores | Klein 2013; Lorenz 2011; Thomson and Hahn 2012 |
| Feixe reticuloespinhal medular | Manutenção da despolarização para aumento da contração dos músculos flexores | Klein 2013; Uemura 2015 |
| Feixe vestibuloespinhal | Manutenção da despolarização para aumento da contração dos músculos extensores | Lorenz 2011; Thomson and Hahn 2012 |
| Feixe tetoespinhal | Manutenção da postura e orientação da cabeça | Lorenz 2011; Thomson and Hahn 2012 |
| Feixe rubroespinhal | Manutenção da despolarização para aumento da contração dos flexores | Klein 2013; Guertin 2014; Uemura 2015 |

O reticuloespinhal pontino, o vestibuloespinhal e o tetoespinhal participam na manutenção e ajuste da postura e da orientação da cabeça (Lorenz 2011; Thomson and Hahn 2012). O reticuloespinhal pontino representa um importante papel a nível postural, uma vez que facilita os neurónios motores que inervam os músculos extensores e inibe os que inervam os músculos flexores (Klein 2013). O reticuloespinhal medular apresenta ação contrária ao reticuloespinhal pontino, contribuindo para locomoção e para outros movimentos estereotipados não especializados (Uemura 2015). O rubroespinhal nos quadrúpedes controla o movimento voluntário dos nervos espinhais periféricos por inervar os músculos

distais dos membros, nomeadamente os flexores, sendo esta ação semelhante ao corticoespinhal dos bípedes (Klein 2013; Guertin 2014; Uemura 2015).

2.7.1.2 Propriedades da medula espinhal

A ME é designada como um centro de integração flexível uma vez que possibilita que os seus circuitos motores se adaptem e moldem aos estímulos disponíveis de forma a otimizarem a sua função. Esta capacidade é dependente de propriedades intrínsecas medulares como a neuroplasticidade, a neuromodulação e a memorização (Edgerton and Roy 2009; Silva et al. 2013; Thompson and Wolpaw 2014).

A neuroreabilitação funcional intensiva (NRFI) baseia-se na estimulação destas propriedades após uma lesão medular, de forma a adaptar o SNC a vias alternativas que permitam recuperar a funcionalidade e autonomia do animal (Gerasimenko et al. 2010; Martins 2015).

2.7.1.2.1 Neuroplasticidade

A neuroplasticidade consiste num mecanismo adaptativo do SNC para reorganizar as suas conexões, de forma funcional, perante estímulos intrínsecos ou extrínsecos (Cecatto and Chadi 2007). Este mecanismo origina alterações morfológicas e/ou funcionais, contínuas ao longo da vida do animal, possuindo um importante papel no desenvolvimento neural, nos processos de aprendizagem e na resposta a lesões neurológicas (Cecatto and Chadi 2007; Raineteau 2008; Courtine 2009; Thompson and Wolpaw 2014).

A plasticidade neural pode ocorrer através da alteração da força sináptica nos circuitos já existentes, denominando-se de plasticidade sináptica, ou através da criação de circuitos pelo desenvolvimento de novos ramos axonais e/ou dendrites, denominando-se de plasticidade anatómica (Raineteau and Schwab 2001; Ding et al. 2005; Wolpaw 2007).

Na sequência de uma lesão medular esta propriedade é fundamental na remodelação dos circuitos motores, tanto craniais como caudais à lesão, de maneira a restaurar a função locomotora de forma coordenada (Cecatto and Chadi 2007; Edgerton and Roy 2009; Dietz 2012). Esta reorganização ocorre como resposta à lesão e ao treino de NRFI, sendo indispensável a estimulação dos feixes descendentes motores não lesionados e dos GPC (Dietz 2012). Em doentes com ausência de SDP, a estimulação por NRFI é imprescindível para promover a recuperação desta ou para alcançar a locomoção fictícia ou locomoção baseada em reflexos espinhais (Edgerton et al. 2004; Raineteau 2008; Rossignol and Frigon 2011; Thompson and Wolpaw 2014). A locomoção fictícia é descrita como uma marcha reflexa e involuntária, derivada de interações entre os GPC dos MP e a resposta sensorial propriocetiva do corpo, na ausência de informações do cérebro através dos feixes motores

descendentes e da SDP devido a uma lesão medular toracolombar supostamente completa (Edgerton et al. 2004; Kiehn 2006; Martinez and Rossignol 2013).

O treino de NRFI deve ser adaptado a cada animal e deve ser sempre direcionado na correção de sinais clínicos, de modo a evitar que a neuroplasticidade resulte em espasticidade, pela hiperexcitabilidade dos reflexos, e em dor, pelo aumento da conectividade entre neurónios nociceptivos (Edgerton et al. 2006; Edgerton et al. 2008; Raineteau 2008; Edgerton and Roy 2009; Knikou 2012; Hubli and Dietz 2013).

2.7.1.2.2 Neuromodulação

A neuromodulação é um fenómeno intrínseco do SNC e caracteriza-se pela capacidade de modular correntes despolarizantes persistentes (CDP), isto é, correntes despolarizantes, mediadas por canais de sódio e cálcio, capazes de transformar neurónios espinhais motores de vias passivas em percussores ativos de sinais elétricos (Rossignol and Frigon 2011; Powers and Heckman 2017; Revill and Fuglevand 2017). Esta capacidade, dependente de monoaminas neuromoduladoras como a norepinefrina e a serotonina, visa obter um efeito excitatório de amplificação de estímulos necessário para promover a coordenação motora (Powers and Heckman 2017; Revill and Fuglevand 2017). Após uma lesão medular ocorre a redução de monoaminas libertadas pelo tronco cerebral prejudicando a capacidade de estimulação ou de resposta das vias espinhais, sendo que as CDP se mantêm constantemente ativas conduzindo a espasmos musculares e reflexos de longa duração (Edgerton et al. 2006; Rossignol and Frigon 2011; Silva et al. 2013; Martins and Ferreira 2018).

O treino de NRFI pode incluir, de acordo com o caso clínico, a utilização de fármacos que promovem a neuromodulação, tais como a 4-aminopiridina (Olby et al. 2009). Este fármaco, usado em doenças degenerativas humanas, é uma monoamina capaz de bloquear os canais de potássio, restabelecendo a condutividade e a funcionalidade dos axónios desmielinizados e promovendo o retorno da capacidade de locomoção (Olby et al. 2009; Lim et al 2014). O treino locomotor (TL) tem um papel essencial na eficácia da neuromodulação pois a medula só é capaz de ser estimulada posteriormente a um estímulo motor (Johansson 2007; Edgerton and Roy 2009).

2.7.1.2.3 Memorização

A memorização de uma tarefa pela ME consiste em priorizar regularmente a sua realização, deste modo, é primordial a repetição de um estímulo sensoriomotor, tanto por TL como por cinesioterapia, para que ocorra uma eficaz aprendizagem neural da mesma (Dietz and Harkema 2004; Edgerton et al. 2008; Edgerton and Roy 2009; Thompson and Wolpaw 2014).

Através do TL e da cinesioterapia é possível estimular circuitos sensoriomotores que permitem readaptar o doente à marcha, à estação e à capacidade de sentar/levantar, e, desta forma, desenvolver uma resposta neuromuscular eficaz que se relaciona diretamente com a precocidade, frequência, consistência e qualidade do exercício efetuado (Dietz and Harkema 2004; Edgerton et al. 2008; Raineteau 2008; Hubli and Dietz, 2013; Thompson and Wolpaw 2014; Lewis et al. 2017).

2.7.1.3 Geradores de padrão central

Num cão saudável, o sistema supraespinal está encarregue de iniciar e terminar a marcha e as fibras aferentes dos MT e MP de manterem o movimento após iniciado, conduzindo a informação à ME e a centros supraespinhais, no entanto, alguns impulsos nervosos atuam diretamente nos GPC originando um movimento rítmico de locomoção (Edgerton et al. 2004; Dietz 2012; Qi et al. 2014).

Os GPC são constituídos por uma rede funcional de neurónios medulares localizados nas intumescências torácica e pélvica, que têm como função gerar movimentos rítmicos e cíclicos, tais como a locomoção, a mastigação e a respiração (Edgerton et al. 2004; Courtine, et al. 2009; Lewis et al. 2017). A interação da capacidade intrínseca de oscilação dos GPC com a informação sensorial periférica gera um padrão rítmico básico independente de qualquer estímulo sensorial e motor ascendente ou envolvimento supraespinal, conferindo à ME a capacidade de automacidade (Duysens and Crommert 1998; Edgerton et al. 2004).

Após uma HETLA grave, os impulsos supraespinhais são reduzidos ou nulos, instalando-se um quadro de paraparésia ou paraplegia, respetivamente (Courtine et al. 2009; De Risio 2015; Lorenz et al. 2011). As vias neurais intactas são neste momento as responsáveis pela recuperação do movimento e da locomoção dos MP (Dietz 2012; Qi et al. 2014), propondo-se que sejam os GPC, juntamente com a informação sensorial dos músculos, articulações e pele, a assumir esta função ao modular a atividade dos neurónios motores de forma repetitiva e oscilatória até produzir um padrão rítmico e coordenado de movimentos (Duysens and Crommert 1998; Edgerton et al. 2004; Courtine, et al. 2009; Edgerton and Roy 2009).

Na elaboração de um plano de NRFI um dos principais objetivos é estimular a ativação dos GPC, permitindo facilitar a recuperação motora após um trauma medular grave. Deste modo, é necessário recorrer a uma abordagem multimodal que envolva TL, eletroestimulação medular e compostos farmacológicos (Courtine, et al. 2009; Fong et al. 2009).

2.7.2 Modalidades terapêuticas de neuroreabilitação funcional no tratamento de mielomalácia

2.7.2.1 Fotobiomodulação- Laser IV

A fotobiomodulação consiste na aplicação de um comprimento de onda de luz específico e com uma determinada densidade de energia a uma célula ou células, sendo assim capaz de modificar um processo biológico (Draper et al. 2012; Brown and Shaw 2018). Contudo, o seu mecanismo de ação não se encontra totalmente compreendido, sendo assim alvo de investigação, tanto na medicina humana como na medicina veterinária, até aos dias hoje (Abrahamse and Hawkins 2006; Bennaim et al. 2016; Bruno et al. 2020).

Perante um caso de LM, predomina a utilização da fotobiomodulação através do laser (*Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation*) classe IV nos protocolos de NRFI devido ao seu elevado poder de penetração celular (Sharp 2010; Botey 2014; Millis and Sauders 2014; Campbell and Huntingford 2016; Bruno et al. 2020). O seu uso confere os seguintes benefícios: aceleração da regeneração e cicatrização celular em lesões nervosas e/ou músculoesqueléticas; estimulação do fluxo sanguíneo e angiogénese dos tecidos lesados; redução de edema, hematomas e inflamação; restrição da formação de tecido fibroso; estimulação da amplitude articular (ROM, do inglês *Range of Motion*); e estimulação do alongamento, da resistência e da fortificação muscular (Akyus and Kenis 2014; Botey 2014; Millis and Sauders 2014; Campbell and Huntingford 2016).

Em casos de DDDIV, encontra-se descrito que protocolos de tratamento que incluam a aplicação de laser classe IV de 200 mW de potência e 810 nm de comprimento de onda sobre o segmento medular afetado e os dois segmentos adjacentes (um segmento cranial e outro caudal), através da via transcutânea, permitem acelerar a recuperação das funções ambulatorias (Draper et al. 2012; Bennaim et al. 2016). Para este fim, o tratamento deve durar 5 dias, sendo que o laser deve ser aplicado uma vez ao dia, em cada uma das áreas descritas anteriormente, durante um minuto e em modo pulsado (Draper et al. 2012; Bennaim et al. 2016). Em casos de cirurgia a primeira aplicação deve ocorrer o mais breve possível após o encerramento da ferida cirúrgica (Bennaim et al. 2016).

2.7.2.2 Cinesioterapia e treino locomotor

Como anteriormente referido, a repetição de um estímulo sensorial por cinesioterapia e TL é primordial para a memorização neural de uma tarefa (Dietz and Harkema 2004; Edgerton et al. 2008; Edgerton and Roy 2009; Thompson and Wolpaw 2014). Assim sendo, a recuperação e adaptação da posição postural em estação, da marcha e da capacidade de sentar e levantar, só será possível se através destas modalidades obtivermos uma ativação

dos circuitos neurais lombossagrados que permita atingir um padrão locomotor coordenado dos MP (Martins 2015; Martins 2016; Martins and Ferreira 2018).

O TL baseia-se na ativação da função neuromuscular através da repetição de exercícios que permitam a estimulação dos GPC e dos reflexos periféricos, de forma a obter estímulos sensoriais e motores apropriados e suficientes para o desenvolvimento da plasticidade e modulação dos circuitos neurais lombossagrados (Mackay-lyons 2002; Dietz and Harkema 2004; Edgerton et al. 2004; Dietz 2012; Olby 2017).

Perante uma lesão medular grave, o TL precoce e contínuo em tapete rolante e a repetição da marcha, permitem que durante o movimento os mecanoreceptores, que se encontram a nível plantar e os proprioceptores da anca, sejam estimulados (Edgerton et al. 2001; Raineteau and Schawab 2001; Martinez et al. 2011) e recolham informações sensoriais essenciais para a reorganização neural funcional dos circuitos intrínsecos intraespinhais dos neurónios motores, dos GPC e dos feixes motores descendentes (Manella et al. 2013; Field-Fote et al. 2017). Para alcançar a reaprendizagem da locomoção, o TL deve consistir em vários treinos de 20 a 60 minutos por dia e os animais devem ser expostos a múltiplos padrões de locomoção viáveis (Martins 2016).

Diversos estudos evidenciam que a regeneração neuromuscular obtida através do TL deriva não só de alterações estruturais e funcionais do córtex cerebral, da ME e dos músculos esqueléticos (Fu et al. 2016; Smith and Knikou 2016), como também na expressão de substâncias neuronais e fatores neurotróficos (White and Castellano 2008; Cote et al. 2011; Keeler et al. 2012), tais como o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), o fator de crescimento neural (NGF) e o fator de crescimento semelhante à insulina (IGF1) (White and Castellano 2008; Lee et. 2015; Young 2015).

O BDNF desempenha um importante papel na neurogénese, neuroproteção e neuroplasticidade, no incremento da função motora e na supressão da espasticidade e alodinia (White and Castellano 2008; Cote et al. 2011; Keeler et al. 2012; Tashiro et al. 2015). O NFG exerce função na proteção e plasticidade neural (White and Castellano 2008; Lee et. 2015; Young 2015) e o IGF1 na proliferação, diferenciação e sobrevivência de células do cérebro (White and Castellano 2008).

A cinesioterapia pode consistir em exercícios passivos, ativos assistidos ou ativos, sendo estes aplicados de acordo com a presença ou ausência da ROM autónoma e da contração voluntária (Martín and Ramón 2014; Millis and Levine 2014; McCauley and Van Dyke 2018). Os exercícios passivos são executados integralmente pelo reabilitador, uma vez que está ausente tanto a ROM como a contração voluntária, os exercícios ativos assistidos são aplicados quando existe apenas contração voluntária e os exercícios ativos quando ambas características estão presentes (Bockstahler et al. 2004; Hamilton et al. 2004; Millis and Levine 2014). É importante realçar que a execução destes exercícios deve sempre ter em

conta o grau da lesão e a evolução do doente, devendo ser a tensão musculoesquelética, a velocidade, a duração e o número de repetições ajustada a cada caso clínico (Smania et al. 2010; Millis and Levine 2014).

A amplitude articular passiva (PROM, do inglês *Passive Range of Motion*), que consiste na extensão e flexão entre dois topos ósseos, e o “*endfeel*”, isto é a ROM máxima alcançada através da aplicação de pressão exagerada tanto na PROM de extensão como de flexão, são exercícios passivos realizados com o animal em decúbito e que permitem que a amplitude articular e a flexibilidade dos tecidos envolventes não sofram degradação pelo desuso (Sharp 2010; Niebaum, 2013; Davies 2014; Millis and Levine 2014; Prydie and Hewitt 2015; Sims et al. 2015). O movimento de bicicleta, realizado em decúbito, pode ser integrado nesta fase, uma vez, que promove a PROM de todas as articulações de um membro em simultâneo (Sharp 2010; Coates 2013; Millis and Levine 2014; Sims et al. 2015).

Os exercícios ativos passivos são efetuados na presença de contração muscular que confere ao animal algum grau de automacidade motora e que permite que a ROM seja exercitada ativamente através de assistência (Coates 2013; Martín and Ramón 2014; Millis and Levine 2014). Nestes exercícios o animal deve ser colocado na posição mais fisiológica possível, de forma, a estimular o suporte do próprio peso e, assim, desenvolver força muscular e repreender as noções de marcha, postura, proprioção e equilíbrio (Millis and Levine 2014; Sims et al. 2015). A marcha assistida em passadeira terrestre ou aquática e a estimulação da estação, do movimento de agachar e do movimento flexor, tanto na almofada de estimulação central (AEC) como em pisos diversificados, são exemplos de exercícios realizáveis nesta fase (Coates 2013; Martín and Ramón 2014; Millis and Levine 2014).

Quando o animal dispõe de capacidade ambulatoria encontra-se apto a executar ativamente os exercícios (Sharp 2010; Coates 2013; Martín and Ramón 2014; Millis and Levine 2014), que nesta fase devem incidir na estimulação da proprioção, da resistência cardiovascular, da fortificação muscular e da coordenação motora (Martín and Ramón 2014; Millis and Levine 2014; McCauley and Van Dyke 2018). Os exercícios como sentar e levantar, marcha em diferentes pisos, subir e descer rampas, TL em passadeira terrestre e aquática e percursos com obstáculos são alguns exemplos de treino ativo (Coates 2013; Martín and Ramón 2014; McCauley and Van Dyke 2018).

Os exercícios proprioceptivos representam, em todas as fases, um importante papel na recuperação da coordenação motora e das noções de estação, de espaço e de postura (Martín and Ramón 2014; Millis and Levine 2014; McCauley and Van Dyke 2018), uma vez que permitem o recrutamento tanto de proprioceptores como de mecanoreceptores (Martín and Ramón 2014; Millis and Levine 2014).

2.7.2.3 Estimulação elétrica funcional

Estimulação elétrica funcional (FES, do inglês *Functional Electrical Stimulation*) consiste na eletroestimulação do sistema neuromuscular lesionado, de forma a retomar a funcionalidade do mesmo (Peckham and Knutson 2005; Hamid and Hayek 2008; Martin et al. 2012). A estimulação dos nervos periféricos, através de uma corrente de baixa intensidade, gera um potencial de ação capaz de despolarizar os neurónios motores e, conseqüentemente, desencadear a contração muscular das vias neurais comprometidas (Peckham and Knutson 2005; Shin et al. 2008; Doucet et al. 2012; Gandolla et al. 2014).

Os protocolos de FES baseiam-se na estimulação sincronizada de músculos agonistas e antagonistas (Serrao 2014), o que promove inicialmente uma marcha de má qualidade, visto que esta será dependente da variabilidade da amplitude do reflexo flexor. Esta variabilidade deve-se à longa ação do reflexo flexor requerida na FES pela estimulação aferente (Knikou and Conway 2005; Spaich and Anderson 2014).

Perante um caso de HETLA, a FES tem vários efeitos benéficos, tais como: aumento da mobilidade dos membros, fortificação muscular, aumento da resistência cardiorrespiratória, diminuição da espasticidade e prevenção ou restauração da atrofia muscular neurogénica (Gordon and Mao 1994; Creasey et al. 2004; Edgerton et al. 2006; Thrasher and Popovic 2008; Hamid and Hayek 2008; Doucet et al. 2012; Martin et al. 2012).

A associação desta modalidade com o TL aumenta a possibilidade da recuperação de um padrão locomotor coordenado dos MP numa situação de HETLA, visto que ambas contribuem para a neuromodelação e neuroplasticidade medular dos GPC e dos circuitos neurais lombossagrados (Field-Fote 2001; Harkema et al. 2011; Beaumont et al. 2014; Field-Fote 2015).

2.7.2.4 Eletroestimulação transcutânea da medula espinhal multisegmental

A eletroestimulação transcutânea da ME multisegmental (ETME-MS) consiste na colocação de eléctrodos na região cervical (C5-C6), torácica (T11-T12) e lombar (L1-L2) (Ward 2009; Gerasimenko et al. 2014), de forma a obter, comparativamente com a estimulação de apenas um a dois segmentos medulares (ETME T11-T12), um padrão locomotor mais coordenado e com valores de ROM superiores (Ward 2009; Gorodnichev et al. 2012; Gerasimenko et al. 2014).

A ETME-MS vai intervir na neuromodulação do sistema proprioespinhal que possui um importante papel na coordenação entre membros durante o ciclo de marcha de um quadrúpede (Gerasimenko et al. 2014). Esta coordenação é obtida por neurónios proprioespinhais longos (Yamaguchi 1986) e estes podem ser ativados por NRFI através da

estimulação da região cervical (Miller et al. 1998; Cowley et al. 2008) e dos nervos periféricos dos MT (Lloyd 1942; Shomburg et al 1978; De Pommery and Roudier 1985). Deste modo, é possível conservar as interconexões entre os interneurónios motores dos membros torácicos (MT) e dos MP e obter a coordenação entre os mesmos (Juvin et al 2005; Juvin et al. 2012; Gerasimenko et al. 2012; Gerasimenko et al. 2014).

Nos protocolos de ETME-MS é importante regular a corrente quanto à sua intensidade, frequência, pulsos e orientação, sendo que esta última deve ser sempre no sentido cranial-caudal (Gerasimenko et al. 2015; Sayenko et al. 2015; Hofstoetter et al. 2018). Relativamente à intensidade da corrente, valores baixos recrutam preferencialmente fibras aferentes (Gerasimenko et al. 2015) enquanto valores elevados recrutam preferencialmente axónios motores (Ladenbauer et al. 2010; Minassian et al. 2007). Visto que através da ETME-MS pretendemos modular os GPC e os circuitos neurais lombossagrados (Gad et al. 2013), o objetivo é manter uma intensidade que efetue o recrutamento das fibras aferentes do fuso motor e, ainda, das interconexões intraespinhais e dos circuitos medulares intrínsecos (Lavrov et al. 2006).

A ETME-MS é considerada uma modalidade neuromodeladora dos circuitos posturais e neurais envolvidos na locomoção, devendo ser associada ao TL em casos de HETLA (Lavrov et al. 2014; Martins et al. 2015). A sensibilização simultânea das fibras sensoriais e motoras origina uma maior eficácia na ativação dos GPC e dos circuitos neurais lombossagrados, permitindo assim obter uma locomoção mais coordenada e com valores de velocidade e ROM mais próximos dos fisiológicos (Minissian et al. 2004; Courtine et al. 2009; Harkema et al. 2011; Gad et al. 2013; Hofstoetter et al. 2013, Hofstoetter et al. 2015).

Em casos de espasticidade, devemos ainda incluir no protocolo multidisciplinar a ETME T11-T12 de elevada frequência com o objetivo de reduzir tanto a co-contracção dos músculos espásticos como as fases tónica e clónica do reflexo flexor, promovendo assim a recuperação de uma marcha funcional através do aumento da ROM e do controlo voluntário (Hofstoetter et al. 2014; Hahm et al. 2015; Martins et al. 2017).

3. Estudo experimental

3.1 Objetivos

O presente estudo tem como hipótese de trabalho a probabilidade de modalidades de reorganização, regeneração e neuromodulação do SNC quando associadas a protocolos de NRFI permitirem maior independência e qualidade de vida nos doentes de DDDIV, de pós-cirúrgico e de classificação em grau neurológico 0 segundo a EFM. Sendo assim, este estudo tem como objetivo responder a duas questões:

- Qual o papel da NRFI com protocolo agregado de regeneração e despolarização dos feixes motores descendentes da ME em relação à funcionalidade dos doentes DDDIV, de pós-cirúrgico e em grau neurológico 0 segundo a EFM;
- Qual o tempo médio esperado dos protocolos multidisciplinares de neuroreabilitação funcional e regenerativa intensiva (NRFRI).

3.2 Critérios de inclusão e exclusão

O presente estudo prospetivo controlado foi constituído por uma população de cães de raça condrodistrófica e não condrodistrófica. Esta população foi avaliada, por meios complementares de diagnóstico, como TC ou RM, de DDDIV, ou seja, hérnia de Hansen tipo I (metaplasia condróide), com neurolocalização de NMS (T10-L3) e classificados segundo a EFM em grau 0 (paraplégicos sem SDP).

Para além da SDP, um dos critérios de inclusão do estudo foi a ausência ou diminuição do reflexo flexor associado à ausência do reflexo extensor cruzado e do reflexo patelar, assim como a hipotonicidade generalizada dos MP (tanto no grupo muscular extensor como no flexor), observados na consulta de neuroreabilitação durante a admissão da amostra populacional ao estudo, após abordagem cirúrgica por hemilaminectomia (HL), realizada por médicos veterinários da área de neurocirurgia.

Estes doentes efetuaram uma abordagem cirúrgica pois apresentaram degradação progressiva do estado neurológico, entrando em cirurgia com a SDP duvidosa a ausente.

O estudo foi realizado de março de 2013 a março de 2019 no centro de reabilitação animal da Arrábida (CRAA) pertencente ao Hospital veterinário da Arrábida (HVA) em Azeitão.

Foram excluídos do estudo:

- Todos os gatos;
- Cães DDDIV T10-L3 de grau segundo a EFM superior a 0;
- Cães com a mesma etiologia e neurolocalização, mas sem reflexos periféricos ausentes a diminuídos, isto é, com reflexos periféricos correspondentes à neurolocalização, ou com presença de reflexo patelar e ausência de reflexo flexor ou extensor cruzado, retirando deste modo a possibilidade de cães em choque espinal;
- Cães com a mesma neurolocalização, mas com etiologias diferentes como por exemplo discoespondilites, processos neoplásicos, doenças degenerativas da ME por quistos aracnóides, trauma da ME, doença degenerativa do disco de metaplasia fibroide, mielopatias não compressivas de extrusão do núcleo pulposo (hérnia de Hansen tipo III), doença de tromboembolismo fibrocartilaginosa e mielites de origem infecciosa;

- Cães com neurolocalização diferente de T10-L3 e com DDDIV Hansen tipo I;
- Cães com T10-L3 de manejo conservativo e não de pós cirúrgico.

A população do estudo n= 17 foi dividida em dois grupos: grupo de estudo (GE) e o grupo de controlo (GC). Ambos são grupos de aplicação de protocolos NRFI, sendo estes compostos de TL, eletromioestimulação e manejo farmacológico, mas apenas o GE apresenta associação de técnicas de reorganização, modulação e regeneração neural, como sendo a modalidade de laserterapia classe IV e a eletroestimulação transcutânea da ME.

3.3 Avaliação neurológica da população de estudo

Na admissão dos doentes ao estudo foi realizada uma consulta de neuroreabilitação funcional, na qual se efetuou a anamnese, exame físico geral e ainda o exame físico direcionado para o sistema neurológico, tendo em consideração: o estado mental (alerta, deprimido, estuporoso, ou comatoso), a postura (postura de schiff sherrington, cifose, lordose, ou escoliose), as reações posturais (teste de posicionamento proprioceptivo e avaliação de base de apoio alargada), a palpação da coluna vertebral (ao longo do ligamento longitudinal dorsal localizada entre os processos espinhosos) e a palpação dos espaços intervertebrais, de modo a estimular os recetores nociceptivos localizados na periferia dos anéis fibrosos e observar o sinal clínico de hiperestesia espinhal, a avaliação dos reflexos espinhais periféricos (como o reflexo flexor, reflexo patelar, reflexo extensor cruzado e reflexo do tronco cutâneo) e ainda a avaliação da sensibilidade à dor (dor superficial e dor profunda).

Na avaliação da sensibilidade à dor, a sensibilidade à dor superficial foi verificada pela avaliação dos dermatomas, através de fórceps ou agulha amarela de 22 G, e a SDP foi avaliada ao nível do dedo medial e lateral dos MP com um Halsted mosquito fórceps de 12 cm, de forma a ativar os recetores nociceptivos presentes no perióstio dos dígitos.

A informação sobre a percepção à dor foi completada pela estimulação da dor da região dos dermatomas S1-S2, da região do períneo, da região anal, da região vulvar nas fêmeas, da região escrotal nos machos e da região da ponta e base da cauda. Todo este procedimento de avaliação foi efetuado em ambiente controlado, tanto quanto a barulho como à entrada de membros da equipa no momento da observação.

Tendo em conta que um dos critérios de inclusão foi a arreflexia e hipotonicidade, a avaliação foi rigorosamente efetuada através de exames complementares de diagnóstico, de maneira a comprovar que os doentes não apresentavam lesões do nervo ciático e, conseqüentemente, justificar que se apresentavam em choque espinhal ou no início de MMP.

Após a consulta de neuroreabilitação intensiva de admissão todos os animais ficaram em regime de hospitalização, tendo estes sido avaliados sempre pelo mesmo observador, instrutor e examinador do CCRP (*Certified Canine Rehabilitation Practitioner*) a cada 5 a 7 dias do período de hospitalização, que neste estudo teve a duração máxima de 4 meses. Os

registos das avaliações via vídeo, através da câmara Canon EOS Rebel T6 1300D, foram efetuados no período de: ao fim de 7, 15, 30, 60, 90 e 120 dias. A documentação das consultas de seguimento foi registada aos 6 meses, 1 ano e 2 anos.

3.4 Processos de neuroreabilitação

3.4.1 Plano de neuroreabilitação funcional intensiva

Como referido, os 17 doentes de grau 0 foram submetidos a um protocolo de NRFI sendo este composto por TL, FES e maneio farmacológico.

3.4.1.1 Treino locomotor

O TL foi iniciado ao segundo dia da hospitalização, de forma lenta e progressiva para permitir a habituação do doente ao tapete rolante. Sempre que o doente realizava no tapete rolante movimento voluntário dos MT sem travar, era prescrito o TL quadrúpede, mas no caso de apresentar travagem era prescrito o TL bípede, efetuado com os MT sobre uma plataforma.

Todos os doentes realizaram movimentos de bicicleta passivos por um técnico de reabilitação. Na manobra de movimento de bicicleta passivo existiam duas regras constantes: realizar o movimento de bicicleta com estiramento do grupo muscular extensor, de modo a ativar as fibras intrafusais, e efetuar fricção insidiosa da superfície plantar dos dígitos no tapete rolante, de forma a estimular todos os recetores cutâneos presentes no espaço interdigital.

Numa primeira fase, a estratégia de potenciar a resposta do doente ao exercício, por via de estimulação do SNC, foi efetuada pelo TL no tapete rolante terrestre durante 2 a 3 minutos e com repetições de 6 a 10 vezes por dia.

Ao longo do processo, o objetivo foi reduzir o número repetições do exercício e aumentar a sua duração até atingir o tempo necessário para potenciar a possível produção de fatores de crescimento, nomeadamente do BDNF. Deste modo, pretendeu-se atingir ao longo do tempo treinos de 40 a 60 minutos com a velocidade exigida em treinos de resistência, isto é, 0,8 km/h no início com aumentos progressivos até perfazer 2 km/h. Sempre que o doente apresentasse um padrão de extensão e flexão dos MP de forma constante, mas sem o ato de estação ativa assistida ou ativa, a inclinação do tapete rolante era alterada para 2 a 5%. Este treino foi realizado 6 dias por semana.

Ao fim de 2/3 dias, os doentes iniciaram a realização do TL na passadeira rolante aquática, tendo em consideração a temperatura da água (24 a 26 graus) e o nível da linha de água. Esta última foi inicialmente regulada ao nível do côndilo lateral da tibia e progressivamente reduzida até ao nível da região do maléolo lateral da tibia.

O TL aquático foi efetuado uma vez por dia durante o período da manhã, tendo a duração de 5 a 10 minutos e sendo prolongado até 40 a 60 minutos sempre que o doente

realizasse a marcha de forma autónoma. A velocidade inicial era de 1,5 km/h podendo atingir progressivamente os 3,5 km/h sempre que as condições cardiorrespiratórias e de bem-estar animal o permitissem. Este treino efetuou-se 5 dias por semana.

3.4.1.2 Estimulação elétrica funcional

A FES é uma modalidade de neuromodulação que utiliza elétrodos de superfície colocados ao longo do trajeto do nervo específico, para estimular a junção neuromuscular, de maneira a obter uma contração mais próxima da fisiológica. Deste modo, até o grupo extensor apresentar tónus normal foi realizada a técnica da co-contração.

A técnica da co-contração corresponde à estimulação simultânea do grupo muscular extensor e do grupo muscular flexor sem ocorrer o movimento articular do joelho, isto é, sem respeitar a regra do agonista/antagonista. Para a sua realização são utilizados simultaneamente dois canais em que o cátodo é colocado na região adjacente à raiz nervosa e o ânodo na região mais próxima do ponto motor.

Os parâmetros da FES foram 60 Hz e 36 mA, durante 150 microssegundos numa relação de 1 para 4, de modo a evitar a fadiga muscular e utilizando corrente trapezoide.



Figura 4- Aplicação de estimulação elétrica funcional.

(Imagem gentilmente cedida pelo HVA/CRAA)

Sempre que surge tónus no grupo muscular extensor a técnica passa a FES do nervo ciático, em que o objetivo é estimular uma contração fisiológica do grupo muscular flexor (Figura 4).

Quando surge o padrão locomotor de flexão/extensão deveremos colocar os elétrodos em orientação inversa para estimular também o membro contralateral, sendo assim possível a ativação e a estimulação de novas conexões neurais.

Numa primeira abordagem, esta técnica foi realizada 3 vezes por dia, tendo sido descontinuada de forma gradual e de acordo com: a evolução quanto ao tónus muscular; à presença de reflexo periférico flexor; e à presença de um padrão locomotor flexão/ extensão, produzido por uma forte correlação entre reflexo periférico flexor e reflexo periférico extensor cruzado (Figura 5).

Sempre que o doente apresentava sinais de desconforto ou dor, o valor programado para a miliamperagem era reduzido para um valor compatível com o bem-estar do doente.

Para a correta execução da modalidade, todos os doentes foram sujeitos à tricotomia da região do grupo extensor e flexor dos MP, de forma a alcançar um maior contacto entre os elétrodos e a superfície corporal e, conseqüentemente, obter uma maior despolarização nervosa. Para além disto, foi utilizado como meio condutor o gel clássico de realização de exame imagiológicos, tais como a ecografia, para uma maior penetração energética.



Figura 5- Reflexo flexor e reflexo extensor cruzado.
(Foto gentilmente cedida pelo HVA/CRAA)

3.4.1.3 Maneio farmacológico

No estudo apenas os cães que se apresentavam em grau 0 segundo a EFM e com padrão locomotor de extensão/flexão presente foram sujeitos ao maneio farmacológico por 4-aminopiridina (Lim et al 2014; Savin et al. 2016), segundo o seguinte protocolo: 0,3mg/kg, por via oral, duas vezes ao dia (BID) durante 3 dias; 0,5 mg/kg BID durante 3 dias; 0,7 mg/kg BID durante 3 dias; 1,1 mg/kg BID durante 21 dias. De referir, que se algum cão durante o protocolo apresentasse efeitos secundários, tais como vômito, diarreia e convulsões, seria imediatamente retirado do estudo.

3.4.2 Plano de neuroreabilitação funcional e regenerativa intensiva

No presente estudo apenas o GE foi sujeito aos protocolos de NRFRI. Os protocolos NRFRI apresentam o plano anteriormente referido como NRFI associado à modalidade de laserterapia classe IV e à ETME.

3.4.2.1 Laserterapia classe IV

Os cães do GE realizaram protocolos de fotobiomodulação classe IV com 810 nm de comprimento de onda e 12 Joules de energia, através de uma sonda de laser de 5 centímetros. Estes protocolos foram efetuados sobre o segmento da ME sujeito à HL e os dois segmentos adjacentes (um segmento cranial e outro caudal), por via transcutânea (pele previamente tricotomizada), como representado na figura 6.



Figura 6- Aplicação da técnica de laserterapia classe IV.

(Foto gentilmente cedida pelo HVA/CRAA)

A sonda do laser foi aplicada com pressão na região referida durante 1 minuto em modo pulsado, de forma a evitar o aquecimento exagerado dos tecidos. Durante este procedimento, tanto no início como no fim de cada realização, foi efetuada a limpeza antisséptica da sonda de laser com solução alcoólica de clorhexidina. Este protocolo de fotobiomodulação está de acordo com a terapêutica efetuada por Bennaim et al. (2016).

3.4.2.2 Eletroestimulação transcutânea da medula espinal

A ETME é uma modalidade de neuromodulação da ME não invasiva e não dolorosa, tendo como objetivo obter um efeito sinérgico da despolarização dos feixes descendentes

motores e ascendentes sensoriais nos circuitos intrínsecos de neurónios motores e interneurónios, assim como nos GPC localizados na intumescência lombar da ME.

Para a realização desta modalidade aplicaram-se os elétrodos de superfície na região dos músculos paraespinhais, com localização do cátodo na região anatômica próxima de T11-T12 e o ânodo na região umbilical (Figura 7). Foi efetuada com uma corrente contínua de 50 Hz e 2mA durante dez minutos, 3 vezes por dia até obter o padrão locomotor de flexão/extensão e ainda a recuperação do tônus do músculo postural reto abdominal. Esta técnica consiste numa parte da ETME-MS descrita anteriormente na revisão bibliográfica, pois tem como objetivo estimular os segmentos toracolombares da T11 até ao circuito intrínseco da intumescência lombossagrada (L4-S1) e ao mesmo tempo estimular o circuito colateral dos nervos periféricos torácicos e lombares de modo a aumentar o tônus do músculo reto abdominal.



**Figura 7- Estimulação transcutânea da ME e do músculo reto abdominal.
(Foto gentilmente cedida pelo HVA/CRAA)**

3.4.3 Maneio de suporte na hospitalização

Os cães de ambos os grupos GE e GC apresentaram na admissão ao estudo bexigas neurogénicas, clássicas de lesão de NMS, deste modo, realizou-se a expressão manual das bexigas 3 a 4 vezes por dia em todos os cães, tendo-se ainda se realizado a monitorização da urina através da cor e do odor.

Durante o período de hospitalização, todos os animais dormiram em camas suaves onde se realizou o posicionamento a cada 4 horas. Todos foram alimentados 3 vezes ao dia, com um aporte calórico superior a 30% e um suporte hídrico de 100 a 120 ml/kg/dia de água. Todos os doentes iniciaram o trabalho de neuroreabilitação a partir das 9 horas da manhã e finalizaram-no até às 19 horas da tarde.

Sempre que algum doente apresentasse dor muscular era-lhe realizada massagem de relaxamento composta por *stroking*, *efflurage*, *wringing-up*, *kneadings*, *friction*, *wringing-up*, *efflurage*, *stroking*, durante 5 minutos.

3.5 Monotorização e consultas de seguimento

Como referido, todos os doentes de GE e GC foram avaliados neurologicamente a cada 5 a 7 dias quanto à perceção da sensibilidade da dor profunda (nos dígitos lateral e medial do MP, na base da cauda, na ponta da cauda e ainda na região vulvar ou escrotal) e da dor superficial (na região dos dermatomas S1-S2) e quanto à presença do RTC, do padrão locomotor flexão/extensão e do tónus do músculo reto abdominal e do grupo muscular flexor dos MP.

Foram documentados por via vídeo as avaliações durante o período de hospitalização referentes ao fim de 7 e 15 dias e 1, 2, 3 e 4 meses. Assim como, as consultas de seguimento realizadas ao fim de 2 meses após a alta médica e ao fim de 1 a 2 anos.

3.6 Grau de funcionalidade e locomoção espinal de reflexos funcional e não funcional

No estudo foi definido como funcionalidade a capacidade do cão se levantar, manter-se em estação ativa, realizar 3 a 5 passos de forma voluntária/automática e manter a micção e defecação autónoma. Definiu-se ainda como locomoção espinal de reflexos funcional (LERF) quando o cão possuía capacidade automática de se levantar sozinho, efetuar 3 a 5 passos e manter micção e defecação autónoma, sendo estes no presente estudo considerados funcionais em qualquer ambiente.

No estudo foi considerado capacidade autónoma ao movimento neuromodulado compatível de envolvimento supraespinal de forma residual. Todos os doentes que obtiveram no fim da neuroreabilitação intensiva um padrão de locomoção flexão/extensão que permitisse automaticidade em piso não abrasivo e sem capacidade de estação ativa, nem de realização de passos, denominaram-se de doentes que atingiram locomoção espinal de reflexos não funcional (LERNF), embora no presente estudo tenham sido considerados funcionais mas apenas em ambiente controlado, como por exemplo, dentro de ambiente caseiro.

3.7 Análise estatística

A elaboração da base de dados e análise estatística foi realizada, respetivamente, através dos programas informáticos *Microsoft Office Excel 2016* (Microsoft, EUA) e o

programa de análise estatística *Statistical Package for the Social Sciences* versão 25.0 (IBM, EUA).

A análise estatística descritiva baseou-se na caracterização da amostra, mediante a análise de frequências das diversas variáveis categóricas, tais como: raça e padrão de condrodistrofia, género, idade (em anos), peso (em quilos), tempo decorrido entre a abordagem cirúrgica até à entrada no CRAA (em dias), tempo de NRFI (em meses), SDP à saída, grau neurológico à saída, grau de funcionalidade à saída, reflexo extensor cruzado e reflexo flexor à saída, RTC à entrada e saída, tónus do reto abdominal à saída e tónus muscular dos MP à saída.

Relativamente à análise estatística inferencial foram realizados testes Qui-Quadrado, para cruzamento das variáveis categóricas e avaliação das relações relevantes, considerando-se estatisticamente significativos os resultados se $p \text{ value} \leq 0,05$. Desta forma, foram averiguadas as relações no GE no que diz respeito ao grau de funcionalidade à saída, presença de reflexo flexor e de reflexo extensor cruzado à saída, presença de RTC à saída, presença de tónus do músculo reto abdominal à saída e tempo de NRFI.

3.8 Resultados

No estudo prospetivo controlado a distribuição da raça entre grupos demonstrou ter um padrão semelhante. No GE a raça baixote foi a mais prevalente (n=4), seguida da raça buldogue francês (n=2) e com a representação de apenas um doente das raças jack russel, pastor alemão, cruzado de baixote, cruzado de podengo português e indeterminada (Gráfico 1a e 1b).

Gráfico 1a- Distribuição da amostra em relação à raça no grupo de estudo

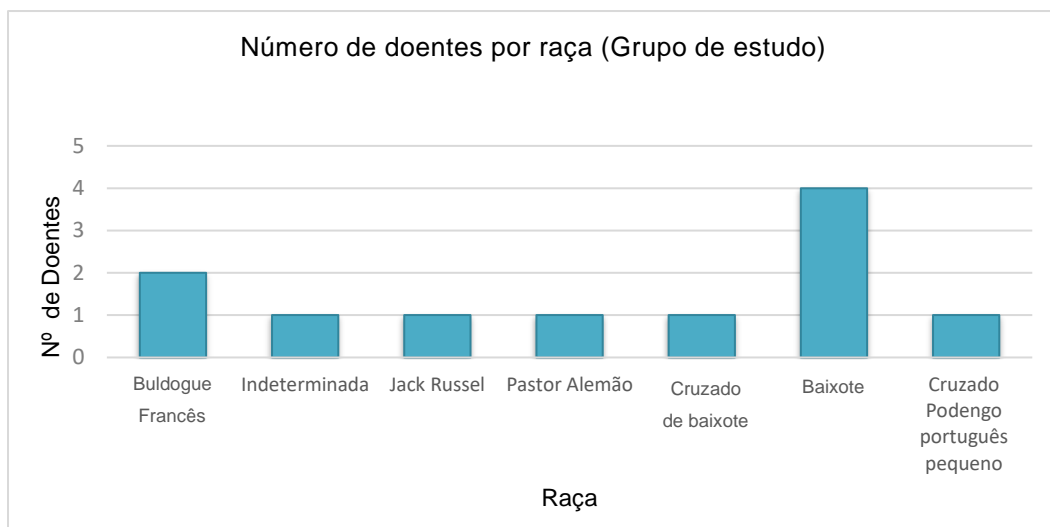
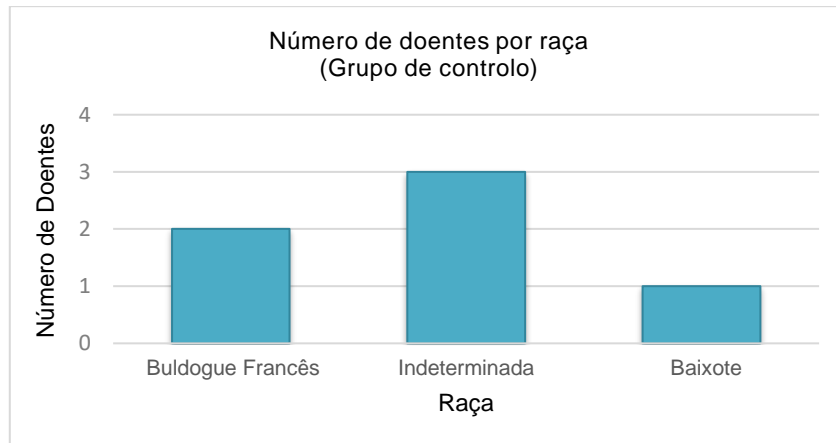


Gráfico 1b- Distribuição da amostra em relação à raça no grupo de controlo



Na perspetiva de divisão dos participantes segundo o padrão de condrodistrofia, o GC apresenta a sua amostra populacional dividida em duas partes equivalentes, sendo 50% desta pertencente ao padrão condrodistrófico e 50% pertencente às raças não condrodistróficas (Gráfico 2b). Já no GE o padrão condrodistrófico é prevalente com 64% (n=7) (Gráfico 2a).

Gráfico 2a- Distribuição da amostra em relação ao padrão de condrodistrofia no grupo de estudo

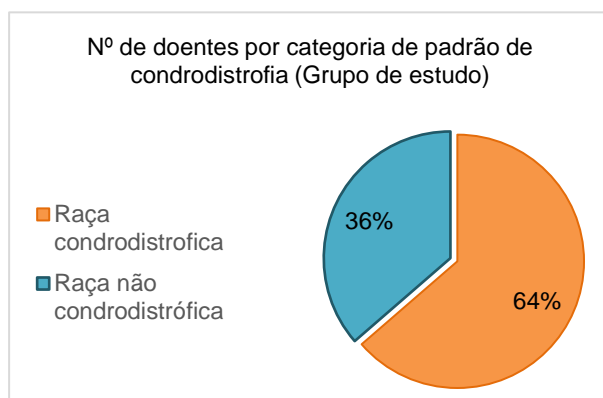
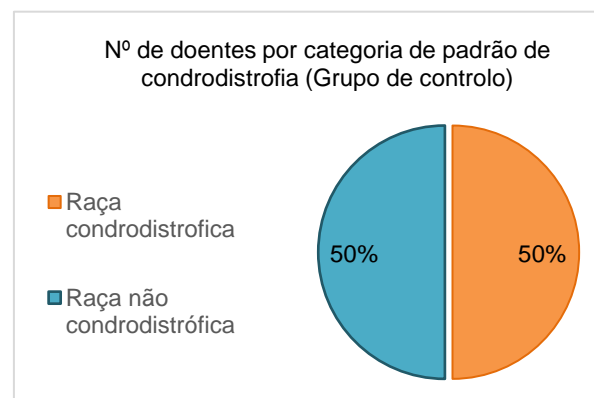


Gráfico 2b Distribuição da amostra em relação ao padrão de condrodistrofia no grupo de controlo



Na caracterização de ambos os grupos quanto ao género a distribuição foi muito semelhante, ocorrendo prevalência do género masculino com 64% (n=7) no GE e 67% (n=4) no GC.

A distribuição da categoria idade nos dois grupos (Gráfico 3a e 3b) apresentou-se de forma muito semelhante, sendo os doentes de idade inferior a 7 anos 55% (n=6) no GE e 50% (n=3) no GC. Na categoria de idades maior ou igual a 7 anos, o GE e GC apresentaram 45% (n=5) e 50% (n=3) dos doentes, respetivamente.

Gráfico 3a- Distribuição da amostra em relação à idade no grupo de estudo

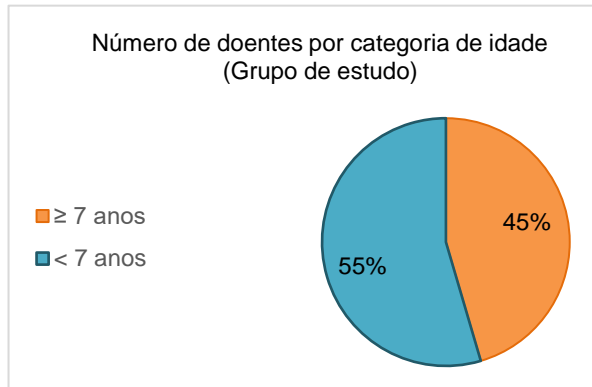
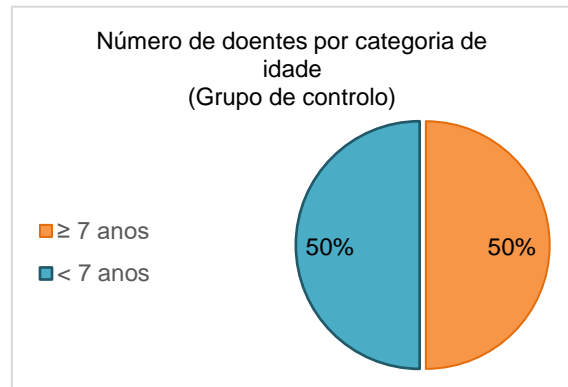


Gráfico 3b- Distribuição da amostra em relação à idade no grupo de controlo



A distribuição da categoria peso entre grupos não foi semelhante como nas categorias referidas anteriormente, pois no GE 55% (n=6) dos doentes pertenceu ao intervalo de 0 a 10 quilos, enquanto no GC o intervalo prevalente foi de 10 a 30 quilos com 67% (n=4) dos doentes (Gráfico 4 a e 4b).

Gráfico 4a- Distribuição da amostra em relação ao peso no grupo de estudo

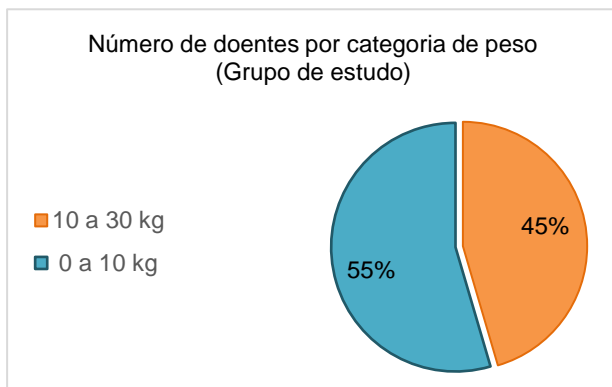
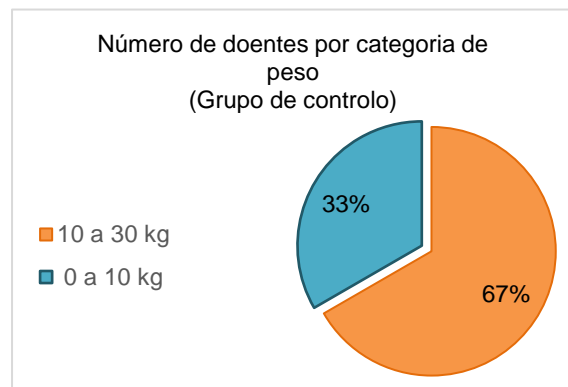


Gráfico 4b- Distribuição da amostra em relação ao peso no grupo de controlo



A amostra populacional de estudo foi avaliada quanto à categoria “Número de dias decorridos entre a abordagem cirúrgica e a entrada no CRAA” (Gráfico 5a 5b), tendo sido a distribuição desta entre os grupos não semelhante. Em relação ao GE a distribuição da mesma foi uniforme, em que 55% (n=6) dos doentes demorou 7 dias ou menos e 45% (n=5) demorou mais de 7 até 10 dias. No GC apenas se observaram 33% (n=2) dos doentes a demorarem menos de 7 dias.

Gráfico 5a- Distribuição da amostra em relação ao número de dias decorridos entre a abordagem cirúrgica e a entrada no CRAA no grupo de estudo

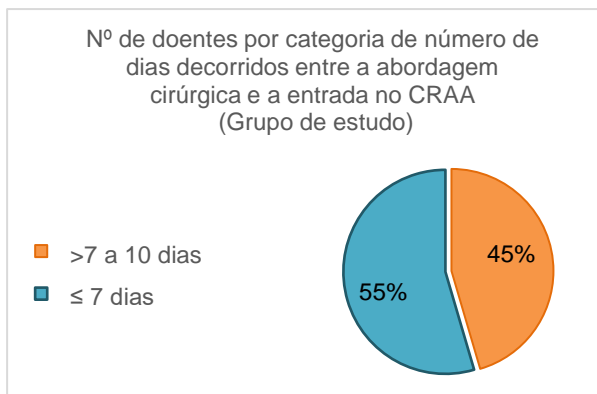
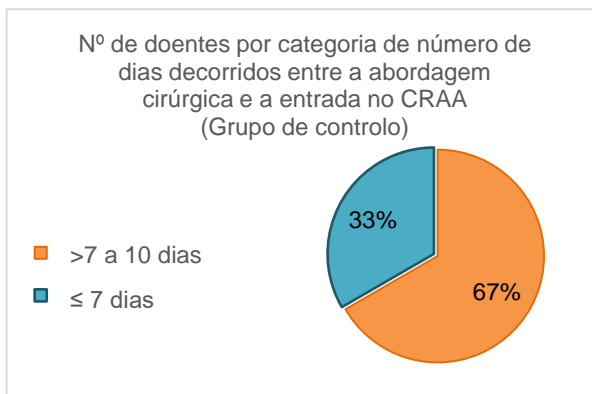
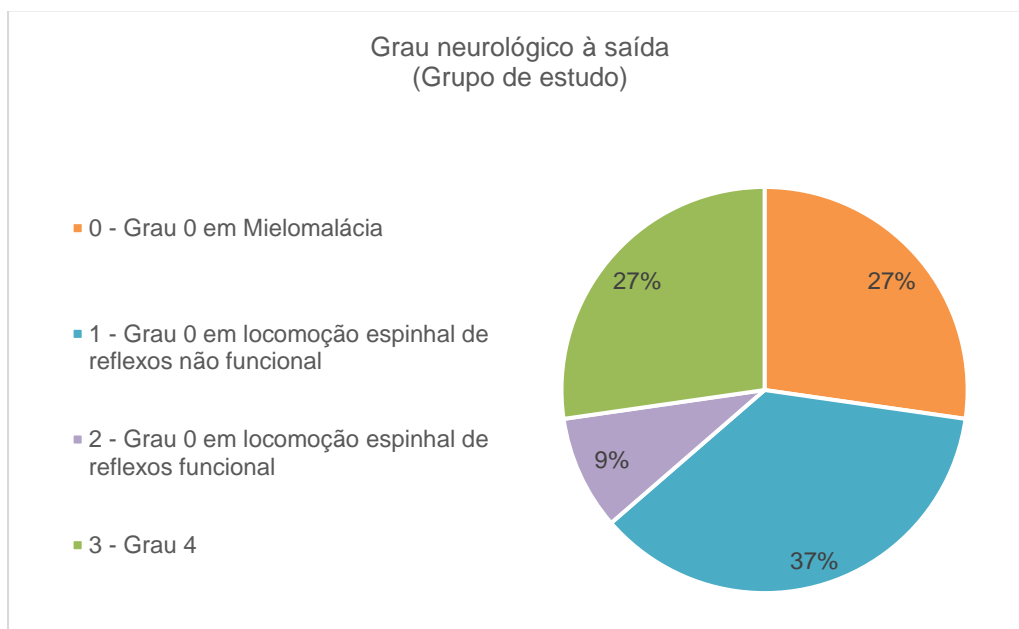


Gráfico 5b- Distribuição da amostra em relação ao número de dias decorridos entre a abordagem cirúrgica e a entrada no CRAA no grupo de controlo



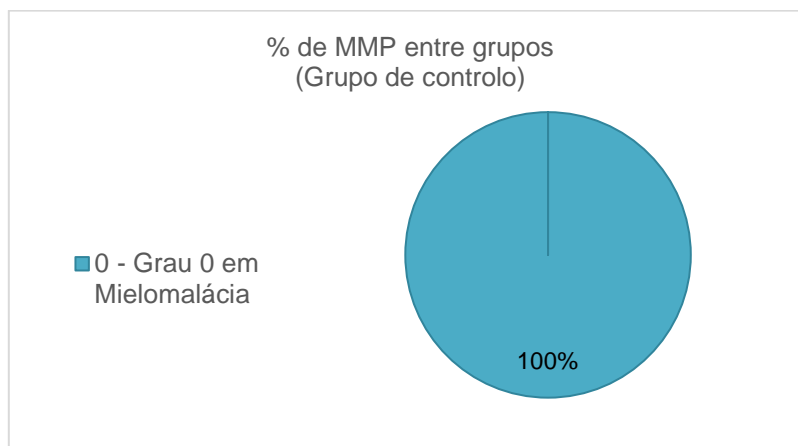
Em relação aos défices neurológicos à saída do protocolo da NRFRI, verificou-se que 27% (n=3) do GE recuperou a SDP, encontrando-se estes doentes em grau neurológico 4 segundo a EFM, assim como 27% (n=3) permaneceu em grau 0 com sinais de mielomalácia descendente. Ainda neste grupo, 37% (n=4) encontrou-se em grau 0 demonstrando uma LERNF e 9% (n=1) permaneceu em grau neurológico 0 com obtenção de LERF (Gráfico 6a).

Gráfico 6a- Percentagem do grau neurológico à saída do CRAA no grupo de estudo



A classificação dos défices neurológicos à saída em relação ao GC foi de 100% de permanência em grau neurológico 0 com demonstração de sinais de mielomalácia descendente após se ter aplicado os protocolos de NRFI (Gráfico 6b).

Gráfico 6b- Percentagem do grau neurológico à saída do CRAA no grupo de controlo



Na comparação do grau de funcionalidade à saída, obteve-se no GE 27,2% (n=3) de doentes não funcionais, 36,4% (n=4) de doentes com funcionalidade em ambiente caseiro e 36,4% (n=4) de doentes com funcionalidade em qualquer ambiente, como é possível observar no gráfico 7a. Quanto ao GC 100% dos doentes obtiveram uma classificação de não funcional (Gráfico 7b).

Gráfico 7a- Percentagem do grau de funcionalidade à saída do CRAA no grupo de estudo

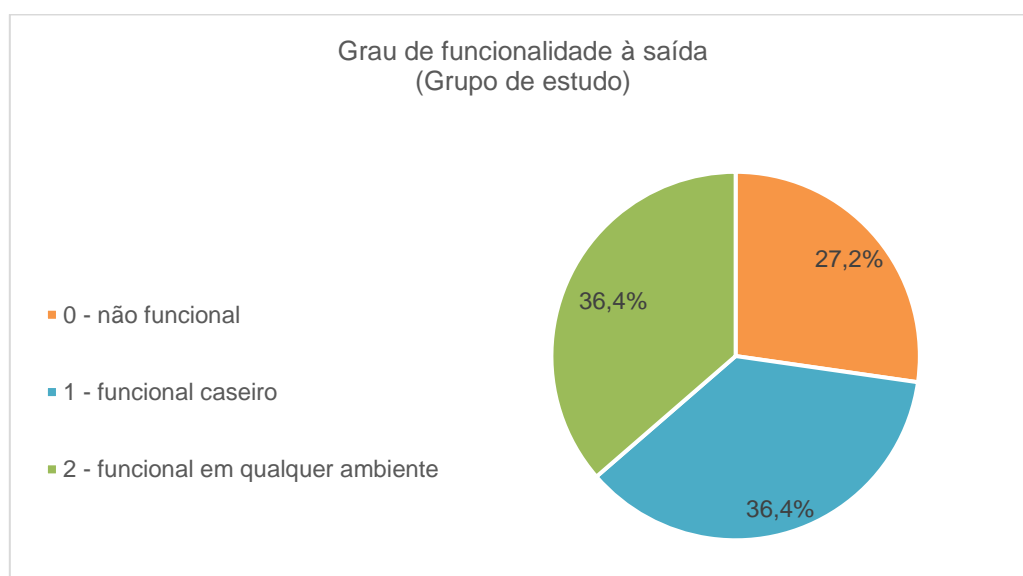
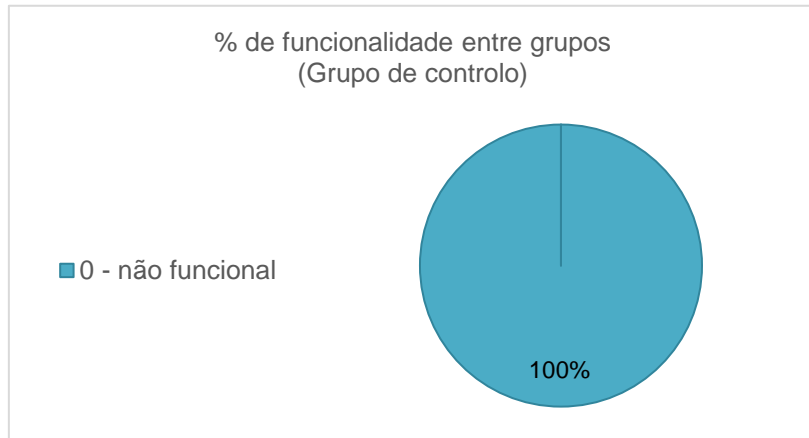


Gráfico 7b- Percentagem do grau funcionalidade à saída do CRAA no grupo de controlo



Em relação à recuperação da SDP à saída do CRAA, 100% dos doentes do GC não recuperou a perceção da mesma (Gráfico 8b). Por outro lado, no GE 73% (n=8) dos doentes não recuperou a SDP, mas 27% (n=3) recuperou e alcançou o grau neurológico 4 na EFM (Gráfico 8a).

No estudo houve interesse em realizar o cruzamento do reflexo flexor à saída com o grau de funcionalidade à saída do CRAA, obtendo-se em relação ao GE uma significância estatística de correlação intensa, pois o *p value* foi de 0,000 (Anexo Tabela 12). Do mesmo modo, cruzou-se o grau de funcionalidade com o reflexo extensor cruzado à saída do CRAA observando-se o mesmo tipo de significância estatística com forte correlação, representada por *p value* de 0,000 (Anexo Tabela 13). Ainda é interessante referir, que na correlação do tónus do reto abdominal e o grau de funcionalidade da amostra populacional à saída obteve-se igualmente significância estatística, indicando um *p value* de 0,000 (Anexo Tabela 14).

Gráfico 8a- Percentagem do grau de sensibilidade à dor profunda à saída do CRAA no grupo de estudo

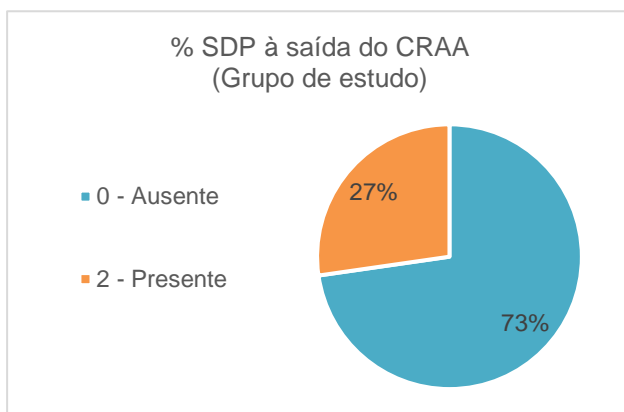
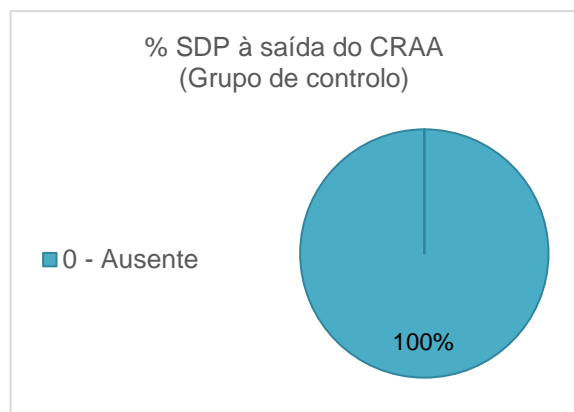


Gráfico 8b- Percentagem do grau de sensibilidade à dor profunda à saída do CRAA no grupo de controlo



Na avaliação neurológica de doentes em grau 0 segundo a EFM é importante avaliar o RTC, assim sendo verificou-se que no GE existe uma correlação de forte significância estatística quanto ao tempo de NFRFI e a presença com descida do RTC (Anexo Tabela 16), uma vez que a categoria de permanência de treino intensivo durante um intervalo de tempo superior ou igual a dois meses permitiu que 6 dos 11 (55%) doentes apresentassem recuperação deste reflexo para a sua posição fisiológica. Ainda no GE, verificou-se uma relação de *p value* de 0,000 com o grau de funcionalidade e a recuperação do RTC à saída do CRAA (Anexo Tabela 15).

A amostra populacional do estudo na categoria “Número de dias decorridos entre a abordagem cirúrgica e a entrada no CRAA” foi dividida em dois intervalos de tempo: menor e igual a 7 dias e mais de 7 dias a 10 dias. Assim sendo, obteve-se no GE uma correlação com significância estatística entre a categoria referida e a SDP à saída do CRAA, pois não houve maior recuperação da SDP nos doentes da categoria de entrada temporal menor ou igual a 7 dias.

3.8.1 Reavaliações e consultas de seguimento- Grupo de estudo

Na reavaliação ao fim de 7 dias (Anexo Tabela 3), verificou-se que a SDP, o reflexo extensor cruzado e o reflexo flexor se encontravam ausentes. O tónus do reto abdominal apresentou-se flácido a diminuído e o RTC cranial a T4 ou à lesão.

Na reavaliação dos 15 dias (Anexo Tabela 4), verificou-se que a SDP permanecia ausente em todos os doentes, 5 dos 11 (45,5%) recuperaram o reflexo extensor cruzado assim como o reflexo flexor, apenas um doente apresentou tónus do reto abdominal normal e quanto ao RTC um doente apresentava este abaixo da lesão e outro doente no local da lesão.

Na reavaliação dos 30 dias (Anexo Tabela 5) um dos doentes apresentou SDP duvidosa, seis doentes com reflexo extensor cruzado presente assim como reflexo flexor e tónus de reto abdominal normal. Em relação ao RTC houve seis doentes que apresentaram RTC na lesão, dois abaixo da mesma e dois cranial à lesão.

Na reavaliação dos 60 dias (Anexo Tabela 6), três doentes apresentavam SDP duvidosa, todos tinham presente tanto o reflexo flexor como o extensor cruzado e quanto ao tónus do reto abdominal todos tinham uma classificação de normal. Quanto ao RTC cinco dos doentes se encontravam na lesão e três abaixo da lesão.

Na reavaliação dos 90 dias (Anexo Tabela 7), um doente apresenta SDP, dois doentes apresentam SDP duvidosa e quanto ao RTC cinco encontravam-se abaixo da lesão e dois na região da lesão.

Na reavaliação dos 120 dias (Anexo Tabela 8), três doentes obtiveram SDP e quanto ao RTC seis doentes se apresentavam abaixo da lesão e um ao nível da lesão.

Nas consultas de seguimento nem todos os animais compareceram, mas relativamente aos que compareceram verificou-se que aqueles que recuperaram a SDP mantiveram o seu grau neurológico igual ao que apresentavam à saída do CRAA (Anexo Tabela 9 e 10).

3.8.2 Reavaliações e consultas de seguimento- Grupo de controlo

Na reavaliação dos 30 dias (Anexo Tabela 5) 2 dos 6 animais recuperaram o tónus do reto abdominal, apresentavam o RTC ao nível da lesão e apresentavam reflexo flexor e reflexo extensor cruzado diminuído.

Na reavaliação dos 60 dias (Anexo Tabela 6) os mesmos dois doentes recuperaram o reflexo extensor cruzado, mas na reavaliação dos 90 dias e 120 dias, tal como nas consultas de seguimento dos 6 meses, 1 ano e 2 anos, apenas compareceu um destes doentes que não mostrou evolução quanto ao seu quadro neurológico, como é possível verificar nos Anexo Tabela 7, 8, 9,10 e 11.

3.9 Discussão

O presente estudo prospetivo controlado tem como raça mais prevalente no GE os baixotes, estando de acordo com Olby et al. (2003) e Castel et al. (2017), pois esta raça apresenta predisposição à perda da SDP em casos de hérnia de Hansen tipo I (Levine et al. 2006; Brisson 2010; Okada et al.2010).

No estudo avaliámos as raças quanto à condrodistrofia, obtendo uma distribuição entre grupos equilibrada, tendo o GE a prevalência do padrão condrodistrófico em 64% (n=7). Esta prevalência pode ser justificada pelo tipo de metaplasia condróide presente nas hérnias de Hansen tipo I, sendo caracterizada por uma degenerescência do DIV de forma acelerada (Ito et al. 2005; Aikawa et al. 2012; Smolders et al. 2013; Jeffery et al 2016) que possibilita a extrusão do núcleo pulposo com uma velocidade variável, resultando em trauma direto da ME (Duval et al.1996) e inerente impacto com efeito compressivo e contusivo (Jeffery et al. 2013; Jeffery et al. 2016).

Em relação à categoria de género, o estudo apresenta uma distribuição equilibrada entre o GE e o GC, tendo como prevalência o género masculino, assim como o estudo de Takahashi et al. (2019) que apresenta uma amostra populacional constituída por 67 machos e 49 fêmeas.

Na categoria idade os dois grupos, GE e GC, apresentam semelhanças entre si, com uma média de 50% de doentes com idade inferior a 7 anos e a restante com idade igual ou superior a 7 anos. Sabendo que a média de idades para Hansen tipo I em raças condrodistróficas é de 4 a 6 anos de idade (Priester 1976), o nosso estudo considera-se em parte em concordância e como refere Balducci et al. (2017) não existe relação direta entre a predisposição de MMP e o grupo etário.

Na comparação entre os grupos, o GE apresenta 55% (n=6) de peso entre 0 a 10 quilos, sendo este valor justificável pelo peso normal das raças condrodistróficas (Brisson 2010).

Como critério de inclusão temos doentes de hérnia de Hansen tipo I toracolombar de manifestação aguda e grau neurológico 0 segundo a EFM, sendo 11% a 17,5% destes tipos de doentes predispostos a desenvolver mielomalácia segundo Castel et al. (2017). Embora para Muguet-Chanoit et al. (2011), aproximadamente 10% da população possa vir a ser eutanasiada por desenvolver mielomalácia sobre a forma ascendente.

No presente estudo observou-se que 27% (n=3) apresentou à saída do CRAA ausência de recuperação de SDP, paraplegia dos MP sem recuperação do reflexo flexor, do reflexo extensor cruzado e do tônus do reto abdominal e com RTC cranial à lesão ou cranial à T4, sendo este grau neurológico indicativo de possível mielomalácia descendente. Neste grupo de doentes não se obteve a reorganização neural necessária para obter funcionalidade, considerando-os assim doentes não funcionais.

No nosso estudo todos os doentes foram submetidos à NRFI, embora o GE tenha sido submetido ainda a duas modalidades de regeneração neural. Por comparação com o GC, em que 100% dos doentes permaneceram em grau neurológico 0 com demonstração de sinais de mielomalácia descendente, sugere-se que estas duas modalidades foram possivelmente a razão da recuperação da SDP, colocando 27% (n=3) dos doentes do GE em grau neurológico 4 segundo EFM, um doente com LERF e 37% (n=4) dos doentes com LERNF no GE.

A comparação do nosso estudo com o estudo de Castle et al. (2017) e Muguet-Chanoit et al. (2011) é difícil pois a nossa amostra populacional foi submetida a protocolos de NRFI e de regeneração, tendo como objetivo reduzir a possibilidade de progressão dos sinais de mielomalácia progressiva ascendente em ambos os grupos, e desta forma minimizar a indicação da eutanásia.

Neste estudo a funcionalidade do GE é representada por 36,4% (n=4) dos doentes em funcionalidade em qualquer ambiente (três doentes com SDP e um doente com LERF) e por 36,4%, isto é, com outros quatro doentes, em funcionalidade em ambiente caseiro. Todos estes doentes obtiveram micção e ato de defecação autônomo, tornando assim a funcionalidade em 72,8%, contrariando deste modo a indicação da eutanásia.

Para cães que apresentam DDDIV toracolombar com perda de SDP após uma abordagem cirúrgica, mas sem sinais de NMI quando a neurolocalização é de T3-L3, verifica-se que para Scott et al. 1999 a recuperação do ato ambulatorio foi de 61,8% (21 dos 34), para Duval et al. (1996) a recuperação foi de 43,5% (20 dos 46), para Olby et al. (2003) foi de 57,8% (37 dos 64), para Loughlin et al. (2005) foi de 78,6% (22 dos 28), para Aikawa et al. (2012) foi de 52,1% (110 dos 211), para Jeffery et al. (2016) foi de 57,7% (45 dos 78) e por

fim para Takahashi et al. (2019), que realizou durotomia como técnica descompressiva, foi de 56,9% (29 dos 51). Ao compararmos estes dados com o nosso estudo, verificamos que foi para Loughlin et al. (2005) que houve maior ato ambulatorio, 78,6%, em relação aos 72,8% de funcionalidade atingidos pelo nosso GE, considerando ainda que apenas 27% destes doentes recuperou a SDP.

No estudo os 72,8% de funcionalidade é inerente ao NRFRI permitindo a reorganização dos feixes descendentes motores não lesionados e ainda dos circuitos intrínsecos de interneurónios motores e dos GPC (Diezt 2012). A este fenómeno se designa de plasticidade neural de origem sináptica e anatómica (Wolpaw 2007).

A fotobiomodulação por parte do laser classe IV é uma modalidade de regeneração da ME que provavelmente também permite a aceleração do processo de angiogénese e neurogénese, justificando assim a aceleração na recuperação das funções ambulatorias (Draper et al. 2012; Bennaim et al. 2016).

Relativamente à ETME, pensa-se poder intervir na neuromodulação do sistema proprioespinal responsável pela coordenação entre membros no ciclo da marcha (Gerasimenko et al. 2014) e ainda modular os GPC, assim como o circuito intrínseco de interneurónios motores (Gad et al. 2013). Para além disto, a ETME, permite o retorno a um tónus fisiológico do músculo reto abdominal, sendo este um músculo postural essencial para o ato de estação ativa, necessário à fase postural da marcha, justificando desta forma a correlação com significância estatística com *p value* de 0,000 entre o tónus do reto abdominal e o grau de funcionalidade.

No estudo obtiveram-se ainda correlações de elevada significância estatística entre a presença do reflexo flexor e do reflexo extensor cruzado e o grau de funcionalidade, tendo *p value* de 0,000, justificando assim que para haver funcionalidade é necessária a ativação do circuito neural local, que possibilita a obtenção de uma marcha reflexa (Martinez and Rossignol 2013). Esta marcha reflexa é baseada na informação sensorial dos músculos, articulações e pele e dos GPC da intumescência lombar, que permite a obtenção de um padrão rítmico e coordenado de flexão/extensão necessário à locomoção (Duysens and Crommert 1998; Edgerton et al. 2004; Courtine et al. 2009; Edgerton and Roy 2009).

No presente estudo obteve-se uma correlação com forte significância estatística entre o tempo de NRFRI do GE e a recuperação da posição fisiológica do RTC, sendo que esta se encontra em concordância com Muguet-Chanoit et al. (2011) e Castel et al. (2017) que consideram que a recuperação do RTC no período de pós-cirúrgico é um indicador de prognóstico positivo precoce. Para a recuperação do RTC verificámos que 6 dos 11 (55%) doentes necessitaram de um intervalo temporal superior ou igual a 2 meses, sendo que este justifica a correlação significativa entre a recuperação do RTC e o grau de funcionalidade à saída do CRAA.

O presente estudo está de acordo com Jeffery et al. (2016) que indica não ter encontrado pior prognóstico para os doentes que perderam a SDP num período superior a 48 horas aquando técnica descompressiva cirúrgica, assim como no nosso estudo não houve maior recuperação da SDP quando falamos no grupo da categoria “Número de dias decorridos entre a abordagem cirúrgica e a entrada no CRAA” relativamente ao período inferior ou igual a 7 dias.

Quanto às reavaliações do presente estudo, 5 dos 11 (45,5%) doentes recuperam os reflexos periféricos espinhais (reflexo flexor e reflexo extensor cruzado) em 15 dias, embora tenham sido necessários 30 dias para a recuperação do tónus fisiológico do músculo reto abdominal em seis doentes.

Em relação à recuperação do RTC, foi apenas na reavaliação dos 60 dias que se verificou uma recuperação em oito doentes para um nível considerado indicativo de fator predisponente a prognóstico positivo. Podemos desta forma concluir, que a percentagem de 72,8% (8 dos 11 doentes) de recuperação do RTC para níveis indicativos de fator predisponente a prognóstico positivo é igual à percentagem de funcionalidade do estudo.

No estudo, na reavaliação dos 90 dias apenas houve a recuperação da SDP em um doente, embora na reavaliação dos 120 dias os 3 dos 11 (27%) doentes tenham recuperado a SDP.

3.10 Limitações do estudo

O presente estudo embora seja um estudo prospetivo e controlado apresenta um n de amostra populacional muito reduzido, uma vez que a recolha de dados foi efetuada durante o período de estágio de seis meses da estudante. Para além disso como critério de inclusão foi apresentado apenas doentes de etiologia degenerativa de DIV após abordagem cirúrgica.

Outra limitação que tem de ser referida, foi a inexistência de identificação pormenorizada do número de dias compreendidos entre o procedimento cirúrgico e a entrada no CRAA.

O estudo falha ainda no seu desenho, tanto por não apresentar observação com inter e intra observadores, como por não aplicar uma escala de pontuação para doentes de lesão neurológica toracolombar de grau neurológico 0 segundo a EFM.

Perante estas limitações, seria fundamental no futuro proceder à continuação do estudo, de forma a concluir com maior evidência o papel da NRFI associada a modalidades de regeneração em cães com mielomalácia.

4. Conclusão

Os resultados obtidos no presente estudo permitem concluir que protocolos de NRFI associados a modalidades de regeneração neural permitem uma taxa de funcionalidade de 36,4% em ambiente caseiro, sendo esta uma possibilidade de sucesso clínico para alguns tutores, e 36,4% relativamente à funcionalidade em qualquer ambiente, documentando assim 72,8%.

Assim, sugere-se a continuação do estudo para aferir a taxa de funcionalidade de forma a promover os NRFRI na prática clínica diária.

5. Bibliografía

Abrahamse H, Hawkins H. 2006. Effect of multiple exposures of low-level laser therapy on the cellular responses of wounded human skin fibroblasts. *Photomed Laser Surg.* 24(6):705-14.

Ahuja CS, Wilson JR, Nori S, Kotter MRN, Curt A, Fehlings MG. 2017. Traumatic spinal cord injury. *Nat Rev Dis Primers.* 3:17018.

Aikawa T, Fujita H, Kanazono S, Shibata M, Yoshigae Y. 2012. Long-term Neurologic Outcome of Hemilaminectomy and Disk Fenestration for Treatment of Dogs With Thoracolumbar Intervertebral Disk Herniation: 831 Cases (2000-2007). *J Am Vet Med Assoc.* 241(12):1617-26.

Aikawa T, Shibata M, Asano M, Hara Y, Tagawa M, Orima H. 2014. A comparison of thoracolumbar intervertebral disc extrusion in french bulldogs and dachshunds and association with congenital vertebral anomalies. *Vet Surg.* 43(3):301–307.

Akyuz G, Kenis O. 2014. Physical therapy modalities and rehabilitation techniques in the management of neuropathic pain. *Am J Phys Med Rehabil.* 93 (3): 253-259.

Balducci F, Canal S, Contiero B, Bernardini M. 2017. Prevalence and risk factors for presumptive ascending/descending myelomalacia in dogs after thoracolumbar intervertebral disk herniation. *J Vet Intern Med.* 31(2):498–504.

Beaumont E, Guevara E, Dubeau S, Lesage F, Nagai M, Popovic M. 2014. Functional electrical stimulation post-spinal cord injury improves locomotion and increases afferent input into the central nervous system in rats. *The Journal of Spinal Cord Medicine,* 37(1): 93–100.

Bennaïm M, Porato M, Jarleton A, Hamon M, Carrol JD, Gommeren K, Balligand M. 2016. Preliminary evaluation of the effects of photobiomodulation therapy and physical rehabilitation on early postoperative recovery of dogs undergoing hemilaminectomy for treatment of thoracolumbar intervertebral disk disease. *78(2):195–206.*

Bergknut N., Meij BP, Hagman R, De Nies KS, Rutges JP, Smolders LA, Creemers LB, Lagerstedt AS, Hazewinkel HAW, Grinwis GCM. 2013. Intervertebral disc disease in dogs - Part 1: A new histological grading scheme for classification of intervertebral disc degeneration in dogs. *Vet J.* 195(2):156–163.

Bergknut Niklas, Smolders LA, Grinwis GCM, Hagman R, Lagerstedt AS, Hazewinkel HAW, Tryfonidou MA, Meij BP. 2013a. Intervertebral disc degeneration in the dog. Part 1: Anatomy and physiology of the intervertebral disc and characteristics of intervertebral disc degeneration. *Vet J.* 195(3):282–291.

Botey C. 2014. Agentes físicos utilizados en rehabilitación. In: Cordero J, editor. *Manual de fisioterapia en pequeños animales.* 1st ed. Barcelona: Multimédica. p. 225-333.

Borgens RB, Liu-Snyder P. 2012. Understanding Secondary Injury. *Chicago Journals.* 87(2):89–127.

Brisson BA. 2010. Intervertebral disc disease in dogs. *Vet Clin North Am - Small Anim Pract.* 40(5):829–858.

Brown L, Shaw KK. 2018. Modalities part 2- Laser therapy. In: Goldberg ME, Tomlinson JE, editors. *Physical Rehabilitation for Veterinary Technicians and Nurses.* Minneapolis: Wiley Blackwell. p. 232-233.

Bruno E, Canal S, Antonucci M, Bernardini M, Balducci F, Musella V, Mussoni M, Spinella G. 2020. Perilesional photobiomodulation therapy and physical rehabilitation in post-operative recovery of dogs surgically treated for thoracolumbar disk extrusion. *BMC Veterinary Research.* 16 (120).

Campbell MT, Huntingford JL. 2016. Nursing care and rehabilitation therapy for patients with neurologic disease. In: Dewey CW, Costa RC, editors. *Practical guide to canine and feline neurology.* 3rd ed. NewDelhi: Wiley Blackwell. p.559-584.

Castel A, Olby N, Mariani CL, Muñana KR, Early PJ. 2017. Clinical characteristics of dogs with progressive myelomalacia following acute intervertebral disc extrusion. *J Vet Intern Med.* 31(6):1782–1789.

Cecatto RB, Chadi G. 2007. The importance of neuronal stimulation in central nervous system plasticity and neurorehabilitation strategies. *Functional neurology.* 22(3): 137144.

- Cheriyen T, Ryan DJ, Weinreb JH, Cheriyen J, Paul JC, Lafage V, Kirsch T, Errico TJ. 2014. Spinal cord injury models: A review. *Spinal Cord*. 52(8):588–595.
- Cook L, Drost W. 2018. Hemorrhagic Myelomalacia in a Bichon Frise Following Lumbar Spinal Tap-A Case Report. *Topics in Companion Animal Medicine*. 34:47-50.
- Cote MP, Azzam GA, Lemay MA, Zhukareva V, Houle JD. 2011. Activity-dependent increase in neurotrophic factors is associated with an enhanced modulation of spinal reflexes after spinal cord injury. *J. Neurotrauma*. 28: 299-309.
- Coates, J. R. 2013. Paraparesis. In: Platt SR, Olby NJ, editors. *BSAVA Manual of Canine and Feline Neurology*. 4th ed. Gloucester: British Small Animal Veterinary Association. p. 297-327.
- Coughlan AR. 1993. Secondary injury mechanisms in acute spinal cord trauma. *J Small Anim Pract*. 34(3):117–122.
- Courtine G, Gerasimenko Y, Van Den Brand R, Yew A, Musienko P, Zhong H, Song B, Ao Y, Ichiyama RM, Lavrov I, et al. 2009. Transformation of nonfunctional spinal circuits into functional states after the loss of brain input. *Nat Neurosci*. 12(10):1333–1342.
- Cowley KC, Zaporozhets E, Schmidt BJ. 2008. Propriospinal neurons are sufficient for bulbospinal transmission of the locomotor command signal in the neonatal rat spinal cord. *The Journal of physiology*. 586(6): 1623-1635.
- Creasey GH, Ho CH, Triolo RJ, Gater DR, DiMarco AF, Bogie KM, Keith MW. 2004. Clinical applications of electrical stimulation after spinal cord injury. *The Journal of Spinal Cord Medicine*. 27(4): 365-375.
- Davies L. 2014. Canine Rehabilitation. In: Egger CM, Love L, Doherty T, editors. *Pain Management in Veterinary Practice*. 1st ed. Iowa: Wiley-Blackwell. p.133-145.
- de Lahunta A, Glass E. 2009. Lower Motor Neuron: Spinal Nerve, General Somatic Efferent System. In: *Veterinary neuroanatomy and clinical neurology*. 3rd ed. St. Louis. Saunders Elsevier. p.77-133.
- De Risio L, Adams V, Dennis R, McConnell F. 2009. Association of clinical and magnetic resonance imaging findings with outcome in dogs with presumptive acute noncompressive nucleus pulposus extrusion: 42 cases (2000–2007). *JAVMA*. 234(4):495–504.
- De Risio L, Thomas WB, Fingerroth M. 2015. Traumatic Disc Extrusions In: Fingerroth J, Thomas W, editors. *Advances in Intervertebral Disc Disease in Dogs and Cats*. 1st ed. Ames (IA): CVS Foundation. p. 121-126
- Dietz V, Harkema SJ. 2004. Neural Control of Movement: Locomotor activity in spinal cord-injured persons. *J Appl Physiol*.:1954–1960.
- Dietz V. 2012. Neuronal plasticity after a human spinal cord injury: Positive and negative effects. *Exp Neurol*. 235(1):110–115.
- Ding Y, Kastin A, Pan W. 2005. Neural plasticity after spinal cord injury. *Current Pharmaceutical Desig*. 11(11): 1441–1450.
- Doucet BM, Lam A, Griffin L. 2012. Neuromuscular electrical stimulation for skeletal muscle function. *Yale Journal of Biology and Medicine*. 85: 201-215.
- Draper WE, Schubert TA, Clemmons RM, Miles SA. 2012. Low-level laser therapy reduces time to ambulation in dogs after hemilaminectomy: A preliminary study. *J Small Anim Pract*. 53(8):465–469.
- Dumont RJ, Okonkwo DO, Verma S, Hurlbert RJ, Boulos PT, Ellegala DB, Dumont AS. 2001. Acute spinal cord injury, part I: Pathophysiological mechanisms. *Clin Neuropharmacol*. 24(5):254–264.
- Duval J, Dewey C, Roberts R, Aron D. 1996. Spinal Cord Swelling as a Myelographic Indicator of Prognosis: A Retrospective Study in Dogs With Intervertebral Disc Disease and Loss of Deep Pain Perception. *J Small Anim Pract*.(25):6–12.
- Duysens J, Van de Crommert HWAA. 1998. Neural control of locomotion; Part 1: The central pattern generator from cats to humans. *Gait Posture*. 7(2):131–141.

- Edgerton VR, Leon RD, Harkema SJ, Hodgson JA, London N, Reinkensmeyer DJ, et al. 2001. Retraining the injured spinal cord. *The Journal of physiology*. 533:15-22
- Edgerton VR, Tillakaratne NJK, Bigbee AJ, de Leon RD, Roy RR. 2004. Plasticity of the Spinal Neural Circuitry After Injury. *Annu Rev Neurosci*. 27(1):145–167.
- Edgerton VR, Kim SJ, Ichiyama RM, Gerasimenko YP, Roy RR. 2006. Rehabilitative therapies after spinal cord injury. *J Neurotrauma*. 23(3–4):560–570.
- Edgerton VR, Courtine G, Gerasimenko YP, Lavrov I, Ichiyama RM, Fong AJ, Cai LL, Otsoshi CK, Tillakaratne NJK, Burdick JW, et al. 2008. Training locomotor networks. *Brain Res Rev*. 57(1):241–254.
- Edgerton VR, Roy RR. 2009. Robotic training and spinal cord plasticity. *Brain Res Bull*. 78(1):4–12.
- Eltzschig HK, Eckle T. 2011. Ischemia and reperfusion—from mechanism to translation. *Nat Med*. 17(11):1391–1401.
- Eng LF, Ghirnikar RS, Lee YL. 2000. Glial fibrillary acidic protein: GFAP-thirty-one years (1969-2000). *Neurochem Res*. 25(9–10):1439–51.
- Field-Fote EC. 2001. Combined use of body weight support, functional electric stimulation, and treadmill training to improve walking ability in individuals with chronic incomplete spinal cord injury. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 82(6): 818-824.
- Field-Fote EC. 2015. Exciting recovery: augmenting practice with stimulation to optimize outcomes after spinal cord injury. In: *Progress in Brain Research*. Elsevier; (Vol. 218). p. 103-126.
- Field-Fote EC, Yang JF, Basso DM, Gorassini MA. 2017. Supraspinal control predicts locomotor function and forecasts responsiveness to training after spinal cord injury. *Journal of Neurotrauma*. 34(9): 1813–1825.
- Fingerroth JM, de Lahunta A. 2015. Ascending/Descending Myelomalacia Secondary to Intervertebral Disc Herniation Traumatic Disc Extrusions. In: Fingerroth J, Thomas W, editors. *Advances in Intervertebral Disc Disease in Dogs and Cats*. 1st ed. Ames (IA): CVS Foundation. p.115-120.
- Fong AJ, Roy RR, Ichiyama RM, Lavrov I, Courtine G, Gerasimenko Y, Tai YC, Burdick J, Edgerton VR. 2009. Recovery of control of posture and locomotion after a spinal cord injury: solutions staring us in the face. *Prog Brain Res*. 175(09):393–418.
- Forterre F, Gorgas D, Dickomeit M, Jaggy A, Lang J, Spreng D. 2010. Incidence of spinal compressive lesions in chondrodystrophic dogs with abnormal recovery after hemilaminectomy for treatment of thoracolumbar disc disease: A prospective magnetic resonance imaging study. *Vet Surg*. 39(2):165–172.
- Frankel HL, Hancock DO, Hyslop G, Melzak J, Michaelis LS, Ungar GH, Vernon JDS, Walsh JJ. 1969. The value of postural reduction in the initial management of closed injuries of the spine with paraplegia and tetraplegia. *Paraplegia*. 7(3):179–192.
- Fu J, Wang H, Deng L, Li J. 2016. Exercise training promotes functional recovery after spinal cord injury. *Neural Plast*. 2016: 4039580.
- Full AM, Heller HLB, Mercier M. 2016. Prevalence, clinical presentation, prognosis, and outcome of 17 dogs with spinal shock and acute thoracolumbar spinal cord disease. *J Vet Emerg Crit Care*. 26(3):412–418.
- Gad P, Choe J, Shah P, Garcia-Alias G, Rath M, Gerasimenko Y, Roy RR, Choe J, Rath M, Edgerton VR, et al. 2013. Sub-threshold spinal cord stimulation facilitates spontaneous motor activity in spinal rats. *Journal of neuroengineering and rehabilitation*. 10(1): 108-116.
- Gandolla M, Ferrante S, Molteni F, Guanziroli E, Frattini T, Martegani A, et al. 2014. Re-thinking the role of motor cortex: context-sensitive motor outputs. *Neuroimage*. 91:366-74.
- Gavin PR, Levine JM. 2015. *Advances in Imaging for Intervertebral Disc Disease. Traumatic Disc Extrusions* In: Fingerroth J, Thomas W, editors. *Advances in Intervertebral Disc Disease in Dogs and Cats*. 1st ed. Ames (IA): CVS Foundation. p.139-143.
- Gerasimenko Y, Roy RR, Edgerton VR. 2008. Epidural stimulation: Comparison of the

spinal circuits that generate and control locomotion in rats, cats and humans. *Exp Neurol.* 209(2):417–425.

Gerasimenko Y, Gorodnichev R, Machueva E, Pivovarova E, Semyenov D, Savochin, A, et al. 2010. Novel and direct access to the human locomotor spinal circuitry. *J Neurosci.* 30 (10): 3700-3708.

Gerasimenko Y, Gorodnichev R, Puchov A, Moshonkina T, Savochin A, Roy RR, Edgerton VR. 2012. Multi-site transcutaneous electrical stimulation of the spinal cord effectively facilitates the locomotor circuitry in non-injured humans. *Social Neuroscience.* 85.

Gerasimenko Y, Gorodnichev R, Puhov A, Moshonkina T, Savochin A, Selionov V, Roy RR, Lu DC, Edgerton VR. 2014. Initiation and modulation of locomotor circuitry output with multi-site transcutaneous electrical stimulation of the spinal cord in non-injured humans. *Journal of Neurophysiology.* 113(3): 834-842.

Gerasimenko Y, Gorodnichev R, Moshonkina T, Sayenko D, Gad P, Edgerton VR. 2015. Transcutaneous electrical spinal-cord stimulation in humans. *Annals of physical and rehabilitation medicine.* 58(4): 225-231.

Gerzanich V, Woo SK, Vennekens R, Tsymbalyuk O, Ivanova S, Ivanov A, Geng Z, Chen Z, Nilius B, Flockerzi V, et al. 2009. De novo expression of Trpm4 initiates secondary hemorrhage in spinal cord injury. *Nat Med.* 15(2):185–191.

Gilmour LJ, Jeffery ND, Miles K, Riedesel E. 2016. Single-shot turbo spin echo pulse sequence findings in dogs with and without progressive myelomalacia. *Vet Radiol Ultrasound.* 58(2):197–205.

Gordon, T, Mao J. 1994. Muscle atrophy and procedures for training after spinal cord injury. *Phys Ther.* 74:50-60.

Gorodnichev RM, Pivovarova EA, Pukhov A, Moiseev SA, Savokhin AA, Moshonkina TR, Chsherbakova NA, Kilimnik VA, Selionov VA, Kozlovskaya IB, et al. 2012. Transcutaneous electrical stimulation of the spinal cord: non-invasive tool for activation of locomotor circuitry in human. *Fiziologiya cheloveka.* 38(2): 46-56.

Griffin IV J., Levine J., Kerwin SC. 2009. Canine Thoracolumbar Intervertebral Disk Disease: Pathophysiology, Neurologic Examination and Emergency Medical Therapy. *Compendium.*(March):1–13. *Compend Contin Educ Vet Mar.* 31(3):E2.

Griffiths IR. 1972. The extensive myelopathy of intervertebral disc protrusions in dogs ('the ascending syndrome'). *J Small Anim Pract.* 13(8):425–437.

Guertin PA. 2014. Preclinical evidence supporting the clinical development of central pattern generator-modulating therapies for chronic spinal cord- injured patients. *Frontiers in Human Neuroscience;* (Vol. 8). p.1-16.

Hahm SC, Yoon YW, Kim J. 2015. High-frequency transcutaneous electrical nerve stimulation alleviates spasticity after spinal contusion by inhibiting activated microglia in rats. *Neurorehabil Neural Repair.* 29 (4): 370-381.

Hamid S, Hayek R. 2008. Role of electrical stimulation for rehabilitation and regeneration after spinal cord injury: an overview. *European Spine Journal.* 17(9): 1256-1269.

Hamilton S, Millis DL, Taylor RA, Levine D. 2004. Therapeutic exercises. In: *Canine rehabilitation & physical therapy.* St. Louis (Mo):Saunders. p.244-263.

Harkema S, Gerasimenko Y, Hodes J, Burdick J, Angeli C, Chen Y, Ferreira C, Willhite A, Rejc E, Edgerton, V. R, et al. 2011. Effect of epidural stimulation of the lumbosacral spinal cord on voluntary movement, standing, and assisted stepping after motor complete paraplegia: a case study. *The Lancet,* 377(9781): 1938-1947.

Harkema SJ, Schmidt-Read M, Behrman AL, Bratta A, Sisto SA, Edgerton VR. 2012. Establishing the neurorecovery network: Multisite rehabilitation centers that provide activity-based therapies and assessments for neurologic disorders. *Arch Phys Med Rehabil.* 93(9):1498–1507.

Henke D, Gorgas D, Doherr MG, Howard J, Forterre F, Vandeveld M. 2016. Longitudinal extension of myelomalacia by intramedullary and subdural hemorrhage in a canine model of spinal cord injury. *Spine J.* 16(1):82–90.

Henke D, Vandeveld M, Doherr MG, Stöckli M, Forterre F. 2013. Correlations between

severity of clinical signs and histopathological changes in 60 dogs with spinal cord injury associated with acute thoracolumbar intervertebral disc disease. *Vet J.* 198(1):70–75.

Hofstoetter US, Hofer C, Kern H, Danner SM, Mayr W, Dimitrijevic MR, Minassian K. 2013. Effects of transcutaneous spinal cord stimulation on voluntary locomotor activity in an incomplete spinal cord injured individual. *Biomedizinische Technik Biomedical Engineering.* 2013-4014.

Hofstoetter US, McKay WB, Tansey KE, Mayr W, Kern H, Minassian K. 2014. Modification of spasticity by transcutaneous spinal cord stimulation in individuals with incomplete spinal cord injury. *The Journal of Spinal Cord Medicine.* 37(2): 202-211.

Hofstoetter US, Krenn M, Danner SM, Hofer C, Kern H, McKay WB, Mayr W, Minassian K. 2015. Augmentation of voluntary locomotor activity by transcutaneous spinal cord stimulation in motor-incomplete spinal cord-injured individuals. *Artificial Organs.* 39(10): E176-E186.

Hofstoetter US, Freundl B, Binder H, Minassian K. 2018. Common neural structures activated by epidural and transcutaneous lumbar spinal cord stimulation: Elicitation of posterior root-muscle reflexes. *PloS one.* 13(1): e0192013.

Hubli M, Dietz V. 2013. The physiological basis of neurorehabilitation-locomotor training after spinal cord injury. *Journal of Neuroengineering and Rehabilitation.* 10(1): 5-12.

Ito D, Matsunaga S, Jeffery ND, Sasaki N, Nishimura R, Mochizuki M, Kasahara M, Fujiwara R, Ogawa H. 2005. Prognostic value of magnetic resonance imaging in dogs with paraplegia caused by thorocolumbar intervertebral disk extrusion: 77 cases (2000-2003). *J Am Vet Med Assoc.* 227:1454-1460.

Jeffery ND, Levine JM, Olby NJ, Stein VM. 2013. Intervertebral disk degeneration in dogs: Consequences, diagnosis, treatment, and future directions. *J Vet Intern Med.* 27(6):1318–1333.

Jeffery ND, Barker AK, Hu HZ, Alcott CJ, Kraus KH, Scanlin EM, Grnager N, Levine JM. 2016. Factors associated with recovery from paraplegia in dogs with loss of pain perception in the pelvic limbs following intervertebral disk herniation. *JAVMA.* 8(5):349.

Johansson BB. 2007. Regeneration and plasticity in the brain and spinal cord. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism.* 27(8): 1417-1430.

Juvin L, Simmers J, Morin D. 2005. Propriospinal circuitry underlying interlimb coordination in mammalian quadrupedal locomotion. *Journal of Neuroscience.* 25(25): 6025-6035.

Juvin L, Le Gal J P, Simmers J, Morin D. 2012. Cervicolumbar coordination in mammalian quadrupedal locomotion: role of spinal thoracic circuitry and limb sensory inputs. *Journal of Neuroscience.* 32(3): 953-965.

Kalogeris T, Baines CP, Krenz M, Korthuis RJ. 2012. Cell Biology of Ischemia/Reperfusion Injury. In: Jean KW, editor. *International Review of Cell and Molecular Biology* 1st ed. Elsevier Inc.; (vol. 298); p. 229-317.

Keeler BE, Liu G, Siegfried RN, Zhukareva V, Murray M, Houle JD. 2012. Acute and prolonged hindlimb exercise elicits different gene expression in motoneurons than sensory neurons after spinal cord injury. *Brain Res.* 1438:8–21.

Kiehn O. 2006. Locomotor circuits in the mammalian spinal cord. *Annual Review of Neuroscience.* 29(1): 279–306.

Klein B. 2013. The central control of movement. In: *Cunningham's textbook of veterinary physiology.* 5th ed. Missouri: Elsevier Saunders. p.94-95.

Knikou M, Conway BA. 2005. Effects of electrically induced muscle contraction on flexion reflex in human spinal cord injury. *Spinal cord.* 43(11): 640-648.

Knikou M. 2012. Plasticity of corticospinal neural control after locomotor training in human spinal cord injury. *Neural Plasticity.* 2012: 1-13.

Kwon BK, Curt A, Belanger LM, Bernardo A, Chan D, Marquez JA, Gorelik S, Slobogean GP, Umedaly H, Giffin M, et al. 2011. Intrathecal pressure monitoring and cerebrospinal fluid drainage in acute spinal cord injury: a prospective randomized trial. *J Neurosurg Spine.* 10(3):181–193.

Ladenbauer J, Minassian K, Hofstoetter US, Dimitrijevic MR, Rattay F. 2010.

Stimulation of the human lumbar spinal cord with implanted and surface electrodes: a computer stimulation study. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*. 18(6): 637-645.

Lavrov I, Gerasimenko YP, Ichiyama RM, Courtine G, Zhong H, Roy RR, Edgerton VR. 2006. Plasticity of spinal cord reflexes after a complete transection in adult rats: relationship to stepping ability. *Journal of Neurophysiology*. 96(4): 1699-710.

Lavrov I, Musienko PE, Selionov VA, Zdunowski S, Roy RR, Edgerton VR, Gerasimenko Y. 2014. Activation of spinal locomotor circuits in the decerebrated cat by spinal epidural and/or intraspinal electrical stimulation. *Brain Research*. 1600: 8492.

LeCouter RA, Grandy JL. 2010. Diseases of the spinal cord. In: Ettinger SJ, Feldman EC. 2010. *Textbook of veterinary internal medicine*. 7ed. Saunders Elsevier; (vol.2). p.1461

Lee KH, Turtle JD, Huang YJ, Strain MM, Baumbauer KM, Grau JW. 2015. Learning about time within the spinal cord: evidence that spinal neurons can abstract and store an index of regularity. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*.9(274): 1–12.

Levine JM, Levine GJ, Kerwin SC, Hettlich BF, Fosgate GT. 2006. Association between various physical factors and acute thoracolumbar intervertebral disk extrusion or protrusion in Dachshunds. *J Am Vet Med Assoc*. 229(3):370–375.

Levine GJ, Levine JM, Budke CM, Kerwin SC, Au J, Vinayak A, Hettlich BF, Slater MR. 2009. Description and repeatability of a newly developed spinal cord injury scale for dogs. *Prev Vet Med*. 89(1–2):121–127.

Lewis MJ, Howard Jr JF, Olby NJ. 2017. The relationship between trans-lesional conduction, motor neuron pool excitability, and motor function in dogs with incomplete recovery from severe spinal cord injury. *Journal of Neurotrauma*. 34(21): 2994-3002.

Liedtke W, Edelmann W, Bieri PL, Chiu FC, Cowan NJ, Kucherlapati R, Raine CS. 1996. GFAP is necessary for the integrity of CNS white matter architecture and long-term maintenance of myelination. *Neuron*. 17(4):607–615.

Lim JH, Muguet-Chanoit AC, Smith DT, Laber E, Olby NJ. 2014. Potassium channel antagonists 4-aminopyridine and the t-butyl carbamate derivative of 4aminopyridine improve hind limb function in chronically non-ambulatory dogs; a blinded, placebo-controlled trial. *PLoS One*. 9(12): 116-139.

Lloyd DP. 1942. Mediation of descending long spinal reflex activity. *Journal of Neurophysiology*. 5(6): 435-458.

Lorenz MD, Coates JR, Kent M, editors. 2011. *Pelvic Limb Paresis, Paralysis or Ataxia*. In: *Handbook of Veterinary Neurology*. 5th ed. St. Louis: Elsevier Saunders. p.109-153.

Losey P, Young C, Krimholtz E, Bordet R, Anthony DC. 2014. The role of hemorrhage following spinal-cord injury. *Brain Res*. 1569:9–18.

Loughin CA, Dewey CW, Ringwood PB, Pettigrew RW, Kent M, Budsberg SC. 2005. Effect of durotomy on functional outcome of dogs with type I thorocolumbar disc extrusion and absent deep pain perception. 18:141-146.

Lu D, Lamb CR, Targett MP. 2002. Results of myelography in seven dogs with myelomalacia. *Vet Radiol Ultrasound*. 43(4):326–330.

Manella KJ, Roach KE, Field-Fote EC. 2013. Operant conditioning to increase ankle control or decrease reflex excitability improves reflex modulation and walking function in chronic spinal cord injury. *Journal of Neurophysiology*. 109(11): 2666–2679.

Marquis A, Packer RA, Borgens RB, Duerstock BS. 2015. Increase in oxidative stress biomarkers in dogs with ascending-descending myelomalacia following spinal cord injury. *J Neurol Sci*. 353(1–2):63–69.

Martín F, Ramón T. 2014. Ejercicios terapéuticos. In: Martín F, editor. *Manual de Fisioterapia en pequeños animales*. 1st ed. Barcelona: Multimèdia. p.369-392.

Martin R, Sadowsky C, Obst K, Meyer B, McDonald J. 2012. Functional electrical stimulation in spinal cord injury: from theory to practice. *Topics in Spinal Cord Injury Rehabilitation*. 18(1): 28-33.

Martinez M, Delivet-Mongrain H, Leblond H, Rossignol S. 2011. Recovery of hindlimb locomotion after incomplete spinal cord injury in the cat involves spontaneous compensatory

- changes within the spinal locomotor circuitry. *Journal of Neurophysiology*. 106(4): 1969–1984.
- Martinez M, Rossignol S. 2013. A dual spinal cord lesion paradigm to study spinal locomotor plasticity in the cat: Intraspinal plasticity after incomplete SCI. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1279(1): 127–134.
- Martins A. 2015. Functional Neurorehabilitation - The Locomotor Quadrupedal Animal Training Adapted to the Bipedal Human. *Int Arch Med*:1–11.
- Martins A. 2016. The Role of Spasticity in Functional Neurorehabilitation- Part I : The Pathophysiology of Spasticity , the Relationship with the Neuroplasticity , Spinal Shock and Clinical Signs Keywords : *iMedPub Journals*. 8(3):1–7.
- Martins A, Requicha J, Viegas I, Gouveia D, Ferreira A. 2017. Muscular spasticity classification – implementation of the modified Ashworth scale in the veterinary functional rehabilitation. *International Journal of Scientific Research*. 6(5): 453-455.
- Martins A, Ferreira A. 2018. Neuroreabilitação funcional em lesões medulares. In: Lopez RS, Diniz R, editors. *Fisiatria em pequenos animais*. 1st ed. São Paulo: Editora inteligente. p.287-298.
- Mauter AE, Noble LJ, Weinzierl MR, Donovan F. 2000. Vascular events after spinal cord injury: contribution to secondary pathogenesis. *80(7):673–687*.
- Mayer D, Oevermann A, Seuberlich T, Vandevelde M, Casanova-Nakayama A, Selimovic-Hamza S, Forterre F, Henke D. 2016. Endothelin-1 immunoreactivity and its association with intramedullary hemorrhage and myelomalacia in naturally occurring disk extrusion in dogs. *J Vet Intern Med*. 30(4):1099–1111.
- McCall MA, Gregg RG, Behringer RR, Brenner M, Delaney CL, Galbreath EJ, Zhang CL, Pearce RA, Chiu SY, Messing A. 1996. Targeted deletion in astrocyte intermediate filament (Gfap) alters neuronal physiology. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 93(13):6361–6.
- McCauley L, Van Dyke JB. 2018. Therapeutic Exercise. In: Zink C, Van Dyke JB, editors. *Canine Sports Medicine and Rehabilitation*. p.177–207.
- Miller KE, Douglas VD, Richards AB, Chandler MJ, Foreman RD. 1998. Propriospinal neurons in the C1-C2 spinal segments project to the L5-S1 segments of the rat spinal cord. *Brain Research Bulletin*. 47(1): 43-47.
- Millis DL, Saunders DG. 2014. Laser Therapy in Canine Rehabilitation. In Millis DL, Levine D, editors. *Canine Rehabilitation and Physical Therapy*. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders p. 359-378.
- Millis DL, Levine D. 2014. Biomechanics of Physical Rehabilitation and Kinematics of Exercise. In Millis DL, Levine D, editors. *Canine Rehabilitation and Physical Therapy*. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders. p.431-446.
- Minassian K, Jilge B, Rattay F, Pinter MM, Binder H, Gerstenbrand F, Dimitrijevic MR. (2004). Stepping-like movements in humans with complete spinal cord injury induced by epidural stimulation of the lumbar cord: electromyographic study of compound muscle action potentials. *Spinal Cord*. 42(7): 401-416.
- Minassian K, Persy I, Rattay F, Dimitrijevic MR, Hofer C, Kern H. 2007. Posterior root-muscle reflexes elicited by transcutaneous stimulation of the human lumbosacral cord. *Muscle & Nerve*. 35: 327-336.
- Muguet-Chanoit AC, Olby NJ, Lim JH, Gallagher R, Niman Z, Dillard S, Campbell J, Early P, Mariani CL, Muñana KR, et al. 2012. The cutaneous trunci muscle reflex: a predictor of recovery in dogs with acute thoracolumbar myelopathies caused by intervertebral disc extrusions. *Vet Surg*. 41(2):200–206.
- Niebaum k. 2013. Rehabilitation physical modalities. In: Zink MC, Van Dyke JB, editors. *Canine sports medicine and rehabilitation*. Iowa:John Wiley & Sons. p.115-131.
- Olby N. 1999. Current Concepts in the Management of Acute Spinal Cord Injury. *J Vet Intern Med*. 13:399–407.
- Olby N, Sharp NJH, Muñana KR, Papich MG. 1999a. Chronic and Acute Compressive Spinal Cord Lesions in Dogs due to Intervertebral Disc Herniation Are Associated With Elevation in Lumbar Cerebrospinal Fluid Glutamate Concentration. *J Neurotrauma*. 16(12):1215–1224.

- Olby N, Levine J, Harris T, Muñana K, Skeen T, Sharp N. 2003. Long-term functional outcome of dogs with severe injuries of the thoracolumbar spinal cord: 87 cases (1996–2001). *JAVMA*. 222.
- Olby N, Smith DT, Humphrey J, Spinapolice K, Parke N, Mehta PM, Papich M. 2009. Pharmacokinetics of 4-aminopyridine derivatives in dogs. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*. 32(5): 485-491.
- Olby N. 2010. The pathogenesis and treatment of acute spinal cord injuries in dogs. *Vet Clin North Am - Small Anim Pract*. 40(5):791–807.
- Olby N, Jeffery ND. 2012. Pathogenesis and physiology of central nervous system disease and injury. In: Tobias KM, Johnston SA, editors. *Veterinary Surgery Small Animal*. St Louis: Elsevier Saunders; (vol.1); p. 374-387.
- Olby N, Lim JH, Wagner N, Zidan N, Early PJ, Mariani CL, Muñana KR, Laber E. 2018. Time course and prognostic value of serum GFAP, pNFH, and S100 β concentrations in dogs with complete spinal cord injury because of intervertebral disc extrusion. *J Vet Intern Med*. 33(2):726–734.
- Okada M, Kitagawa M, Ito D, Itou T, Kanayama K, Sakai T. 2010. Magnetic resonance imaging features and clinical signs associated with presumptive and confirmed progressive myelomalacia in dogs: 12 cases (1997-2008). *J Am Vet Med Assoc*. 237(10):1160–1165.
- Park EH, White GA, Tieber LM. 2012. Mechanisms of injury and emergency care of acute spinal cord injury in dogs and cats. *J Vet Emerg Crit Care*. 22(2):160–178.
- Peckham PH, Knutson JS. 2005. Functional electrical stimulation for neuromuscular applications. *Ann Rev Biomed Eng*. 7(1): 327–360.
- Petzold A, Keir G, Green AJE, Giovannoni G, Thompson EJ. 2004. An ELISA for glial fibrillary acidic protein. *J Immunol Methods*. 287(1–2):169–177.
- Planner AC, Pretorius PM, Graham A, Meagher TM. 2008. Subacute progressive ascending myelopathy following spinal cord injury: MRI appearances and clinical presentation. *Spinal Cord*. 46(2):140–144.
- Platt SR, McConnell J, Bestbier M. 2006. Magnetic resonance imaging characteristics of ascending hemorrhagic myelomalacia in a dog. *Vet Radiol Ultrasound*. 47(1):78–82.
- Powers RK, Heckman CJ. 2017. Synaptic control of the shape of the motoneuron pool input-output function. *Journal of neurophysiology*. 117(3): 1171-1184.
- Priester WA. 1976. Canine intervertebral disc disease. Occurrence by age, breed, sex among 8,117 cases. *Theriogenology*. 6:293-303.
- Prydie D, Hewitt I. 2015. Modalities. In: *Practical Physiotherapy for Small Animal Practice*. Oxford: Wiley-Balckwell. p. 69-86.
- Qi HX, Kaas JH, Reed JL. 2014. The reactivation of somatosensory cortex and behavioral recovery after sensory loss in mature primates. *Frontiers in Systems Neuroscience*. 8(84).
- Raineteau O, Schwab ME. 2001. Plasticity of motor systems after incomplete spinal cord injury. *Nature Reviews Neuroscience*. 2(4): 263–273.
- Raineteau O. (2008). Plastic responses to spinal cord injury. *Behavioural brain research*. 192(1): 114-123.
- Revill AL, Fuglevand AJ. 2017. Inhibition linearizes firing rate responses in human motor units: implications for the role of persistent inward currents. *The Journal of physiology*. 595(1): 179-191.
- Ricci G, Volpi L, Pasquali L, Petrozzi L, Siciliano G. 2009. Astrocyte–neuron interactions in neurological disorders. *J Biol Phys*. 35(4):317–336.
- Ropper AE, Ropper AH. 2017. Acute Spinal Cord Compression. *N Engl J Med*. 376(14):1358–1369.
- Rossignol S, Frigon A. 2011. Recovery of locomotion after spinal cord injury: some facts and mechanisms. *Annual Review of Neuroscience*.34: 413-440.
- Savin Z, Lejbkovicz I, Glass-Marmor L, Lavi I, Rosenblum S, Miller A. 2016. Effect of Fampridine-PR (Prolonged Released 4-aminopyridine) on the manual functions of patients with multiple sclerosis. *J Neurol Sci*.360:102-9.

- Sato Y, Shimamura S, Mashita T, Kobayashi S, Okamura Y, Katayama M, Kamishina H, Sato R, Uzuka Y, Yasuda J. 2013. Serum Glial Fibrillary Acidic Protein as a Diagnostic Biomarker in Dogs with Progressive Myelomalacia. *J Vet Med Sci.*:949–953.
- Sayenko DG, Atkinson DA, Floyd TC, Gorodnichev RM, Moshonkina TR, Harkema SJ, Edgerton VR, Gerasimenko YP. 2015. Effects of paired transcutaneous electrical stimulation delivered at single and dual sites over lumbosacral spinal cord. *Neuroscience Letters.* 609: 229-234.
- Schmidt BJ. 2006. Subacute delayed ascending myelopathy after low spine injury: Case report and evidence of a vascular mechanism. *Spinal Cord.* 44(5):322–325.
- Schomburg ED, Meinck HM, Hausteiner J, Roesler J. 1978. Functional organization of the spinal reflex pathways from forelimb afferents to hindlimb motoneurons in the cat. *Brain Research.* 139(1): 21-33.
- Scott HW, McKee WM. 1999. Laminectomy for 34 dogs with thoracolumbar intervertebral disc disease and loss of deep pain perception. *J Small Anim Pract.* 40:417-422.
- Scrivani PV. 2010. Imaging Neurologic Patients. In: Ettinger SJ, Feldman EC. *Textbook of veterinary internal medicine.* 7ed. Saunders Elsevier; (vol.1). p.456-458.
- Serrao M. 2014. Adaptive behavior of the spinal cord in the transition from quiet stance to walking: the use of withdrawal reflexes to support gait initiation. In: Jensen W, Andersen OK, Akay M, editors. *Proceedings of the 2nd International Conference of Neurorehabilitation (ICNR): Replace, Repair, Restore, Relieve - Bridging Clinical and Engineering Solutions in Neurorehabilitation.* Springer. p.161-163.
- Sharp B. 2010. Physiotherapy and physical rehabilitation. In: Lindley S, Wantson P, editors. *BSAVA Manual of canine and feline rehabilitation, supportive and palliative care: case studies in patient management.* Gloucester: BSAVA. p. 90-113.
- Shin HK, Cho SH, Jeon HS, Lee YH, Song JC, Jang SH, et al. 2008. Cortical effect and functional recovery by the electromyography-triggered neuromuscular stimulation in chronic stroke patients. *Neurosci Lett.* 442:174-9.
- Simard JM, Woo SK, Aarabi B, Gerzanich V. 2013. The sur1-trpm4 channel in spinal cord injury. *J Spine.* S4: 002.
- Silva NA, Sousa N, Reis RL, Salgado AJ. 2013. From basics to clinical: a comprehensive review on spinal cord injury. *Progress in Neurobiology.* 144: 25-57.
- Sims C, Waldron R, Marcellin-Little DJ. 2015. Rehabilitation and Physical Therapy for the Neurologic Veterinary Patient. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice.* 40 (1): 123-140.
- Smania N, Picelli A, Munari D, Geroin C, Ianes P, Waldner A, et al. 2010. Rehabilitation procedures in the management of spasticity. *Eur J Phys Rehabil Med.* 46 (3): 423-438.
- Smith PM, Jeffery ND. 2005. Spinal Shock—Comparative Aspects and Clinical Relevance. *J Vet Intern Med.*(19):788–793.
- Smith AC, Knikou M. 2016. A Review on locomotor training after spinal cord injury: reorganization of spinal neuronal circuits and recovery of motor function. *Neural Plasticity.* 2016: 1–20.
- Smolders LA, Bergnut N, Grinwis GCM, Hagman R, Lagerstedt AS, Hazewinkel HAW, Tryfonidou MA; Meij BP. 2004. Intervertebral disc degeneration in the dog. Part 2: chondrodystrophic and non-chondrodystrophic breeds. *The Veterinary Journal.* 195: 292-299.
- Spaich EG, Andersen OK. 2014. Using painful sensory stimulation to improve the hemiparetic gait. In: Jensen W, Andersen OK, Akay M, editors. *Proceedings of the 2nd International Conference of Neurorehabilitation (ICNR): Replace, Repair, Restore, Relieve - Bridging Clinical and Engineering Solutions in Neurorehabilitation.* Springer. p.165-167.
- Takahashi F, Honnami A, Toki M, Dosaka A, Fujita Y, Hara Y, Yamaguchi S. 2019. Effect of durotomy in dogs with thoracolumbar disc herniation and without deep pain perception in the hind limbs. *Vet Surg.* 1-10.
- Tashiro S, Shinozaki M, Mukaino M, Renault-Mihara F, Toyama Y, Liu M, Nakamura M, Okano H. 2015. BDNF induced by treadmill training contributes to the suppression of spasticity and allodynia after spinal cord injury via upregulation of KCC2. *Neurorehabilitation and Neural Repair.* 29(7): 677–689.

- Thrasher TA, Popovic MR. 2008. Functional electrical stimulation of walking: Function, exercise and rehabilitation. *Annales de Réadaptation et de Médecine Physique*. 51(6): 452–460.
- Thompson AK, Wolpaw JR. 2014. The simplest motor skill: mechanisms and applications of reflex operant conditioning. *Exercise and sport sciences reviews*. 42(2): 82-90.
- Thomson C, Hahn C. 2012. Ascending somatic sensory tracts and conscious sensory systems. In: Thomson C, Hahn C. *Veterinary Neuroanatomy: A clinical approach*. Edinburgh: Saunders Elsevier. p.59-66.
- Uemura E. 2015. Motor system. In: *Fundamentals of canine neuroanatomy and neurophysiology*. 5th ed. Iowa: Wiley-Blackwell. p.257-287.
- Van Wie E., Al E. 2013. Prospectively Recorded versus Medical Record-Derived Spinal Cord Injury Scores in Dogs with Intervertebral Disk Herniation. *J Chem Inf Model*. 53(9):1689–1699.
- Ward AR. 2009. Electrical stimulation using kilohertz-frequency alternating current. *Physical Therapy*. 89(2): 181-190.
- White LJ, Castellano V. 2008. Exercise and brain health--implications for multiple sclerosis: Part 1-neuronal growth factors. *Sports Med*.38(2): 91-100.
- Wiesmann M, Steinmeier E, Magerkurth O, Linn J, Gottmann D, Missler U. 2010. Outcome prediction in traumatic brain injury: Comparison of neurological status, CT findings, and blood levels of S100B and GFAP. *Acta Neurol Scand*. 121(3):178–185.
- Winqvist RJ, Kerr S. 1997. Cerebral ischemia-reperfusion injury and adhesion. *Neurology*. 49(Suppl 4):S23-S26.
- Witiw CD, Fehlings MG. 2015. Acute spinal cord injury. *Crit Care Obstet*. 28(6):369–389.
- Wolpaw JR. 2007. Spinal cord plasticity in acquisition and maintenance of motor skills. *Acta Physiologica*. 189: 155-169.
- Yamaguchi T. 1986. Descending pathways eliciting forelimb stepping in the lateral funiculus: experimental studies with stimulation and lesion of the cervical cord in decerebrate cats. *Brain research*. 379(1): 125-136.
- Yellon DM, Hausenloy DJ. 2007. Myocardial reperfusion injury. *N Engl J Med*. 357(23):2409.
- Young W. 2015. Electrical stimulation and motor recovery. *Cell Transplantation*, 24(3): 429– 446.

6. ANEXOS

Tabela 1- Classificação da disfunção neurológica de acordo com a Escala de Frankel
Modificada

| Grau de classificação | Descrição do estado neurológico |
|------------------------------|---|
| 0 | Paraplegia com ausência à sensibilidade à dor profunda |
| 1 | Paraplegia com ausência à dor superficial |
| 2 | Paraplegia com sensibilidade à dor |
| 3b | Paraparésia não ambulatória e sem aptidão para suportar peso nos membros pélvicos |
| 3a | Paraparésia não ambulatória e com aptidão para suportar peso nos membros pélvicos |
| 4 | Paraparésia ambulatória e ataxia |
| 5 | Hiperestesia espinhal |
| Sem disfunção | |

(Fonte: Griffin IV et al. 2009; Levine et al. 2009; Van Wie et al. 2013)

Tabela 2- Caracterização da amostra populacional em estudo (Parte I)

| | Doente | Raça | Raça por padrão condrodistrófico | Género | Idade (Anos) | Peso (Kg) | Etiologia | Neurolocalização | Maneio cirúrgico |
|-------------------------------|--------|-----------------------------------|--|--------------------------|---------------------------|-------------------------------|----------------------|------------------|------------------|
| Grupo de estudo (GE) | 1 | Pastor Alemão | 1 | 0 | 1 | 1 | Hernia Hansen tipo I | T13-L3 | Sim |
| | 2 | Indeterminada | 1 | 0 | 1 | 1 | Hernia Hansen tipo I | T13-L1 | Sim |
| | 3 | Jack Russel | 1 | 1 | 0 | 0 | Hernia Hansen tipo I | T11-L1 | Sim |
| | 4 | Bulldogue francês | 0 | 0 | 0 | 1 | Hernia Hansen tipo I | T13-L1 | Sim |
| | 5 | Cruzado de baixote | 0 | 0 | 1 | 0 | Hernia Hansen tipo I | T13- L2 | Sim |
| | 6 | Baixote | 0 | 0 | 1 | 0 | Hernia Hansen tipo I | T12-L3 | Sim |
| | 7 | Baixote | 0 | 1 | 0 | 0 | Hernia Hansen tipo I | T13-L3 | Sim |
| | 8 | Cruzado Podengo português pequeno | 1 | 1 | 0 | 0 | Hernia Hansen tipo I | T12-L2 | Sim |
| | 9 | Baixote | 0 | 0 | 1 | 0 | Hernia Hansen tipo I | T13-L2 | Sim |
| | 10 | Bulldogue francês | 0 | 0 | 0 | 1 | Hernia Hansen tipo I | L2-L3 | Sim |
| | 11 | Baixote | 0 | 1 | 0 | 1 | Hernia Hansen tipo I | T13-L3 | Sim |
| Grupo de controlo (GC) | 12 | Bulldogue francês | 0 | 0 | 0 | 1 | Hernia Hansen tipo I | T13-L2 | Sim |
| | 13 | Baixote | 0 | 1 | 0 | 0 | Hernia Hansen tipo I | T13-L2 | Sim |
| | 14 | Indeterminada | 1 | 0 | 1 | 1 | Hernia Hansen tipo I | T12-T13 | Sim |
| | 15 | Indeterminada | 1 | 1 | 1 | 1 | Hernia Hansen tipo I | T10-T12 | Sim |
| | 16 | Indeterminada | 1 | 0 | 1 | 0 | Hernia Hansen tipo I | T13-L1 | Sim |
| | 17 | Bulldogue francês | 0 | 0 | 0 | 1 | Hernia Hansen tipo I | T13-L3 | Sim |
| | | | 0: Raça condrodistrófica 1: Raça não condrodistrófica | 0:Género M 1:Género F | 0: <7 anos 1: ≥ 7 anos | 0: 0 a 10 kg 1: 10 a 30 kg | Constante | T10 -L3 | Constante |

Tabela 2a- Caracterização da amostra populacional em estudo (Parte II)

| | Doente | Maneio conservativo | Dias decorridos entre a abordagem cirúrgica e a entrada no CRAA | Tempo de NRFI | SDP à entrada do CRAA | Recuperação da SDP | SDP à saída do CRAA |
|------------------------|--------|---------------------|---|---|-----------------------|--|---------------------------------------|
| Grupo de estudo (GE) | 1 | Não | 0 | 1 | Ausente | 0 | 0 |
| | 2 | Não | 1 | 1 | Ausente | 0 | 0 |
| | 3 | Não | 0 | 2 | Ausente | 0 | 0 |
| | 4 | Não | 0 | 0 | Ausente | 0 | 0 |
| | 5 | Não | 1 | 2 | Ausente | 1 | 2 |
| | 6 | Não | 1 | 2 | Ausente | 1 | 2 |
| | 7 | Não | 0 | 2 | Ausente | 0 | 0 |
| | 8 | Não | 1 | 2 | Ausente | 0 | 0 |
| | 9 | Não | 1 | 2 | Ausente | 0 | 0 |
| | 10 | Não | 0 | 2 | Ausente | 0 | 0 |
| | 11 | Não | 0 | 2 | Ausente | 1 | 2 |
| Grupo de controlo (GC) | 12 | Não | 0 | 1 | Ausente | 0 | 0 |
| | 13 | Não | 1 | 2 | Ausente | 0 | 0 |
| | 14 | Não | 1 | 2 | Ausente | 0 | 0 |
| | 15 | Não | 1 | 1 | Ausente | 0 | 0 |
| | 16 | Não | 0 | 0 | Ausente | 0 | 0 |
| | 17 | Não | 1 | 2 | Ausente | 0 | 0 |
| | | Constante | 0: ≤7 dias 1 :>7 a 10 dias | 0: ≤15 dias 1: >15 dias a 2 meses 2: ≥a 2 meses | Constante | 0: Não recuperou 1: Recuperou a SDP | 0:Ausente 1:Duvidosa 2:Presente |

Tabela 2b- Caracterização da amostra populacional em estudo (Parte III)

| | Doente | Grau neurológico à entrada do CRAA | Grau de funcionalidade à saída do CRAA | Grau neurológico à saída do CRAA | Reflexo extensor cruzado à entrada do CRAA | Reflexo extensor cruzado à saída |
|------------------------|--------|------------------------------------|---|---|--|--|
| Grupo de estudo (GE) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 3 | 0 | 1 | 1 | 0 | 3 |
| | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 5 | 0 | 2 | 3 | 0 | 3 |
| | 6 | 0 | 2 | 3 | 0 | 3 |
| | 7 | 0 | 1 | 1 | 0 | 3 |
| | 8 | 0 | 1 | 1 | 0 | 3 |
| | 9 | 0 | 1 | 1 | 0 | 3 |
| | 10 | 0 | 2 | 2 | 0 | 3 |
| | 11 | 0 | 2 | 3 | 0 | 3 |
| Grupo de controlo (GC) | 12 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 13 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 14 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 15 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 |
| | 16 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 |
| | 17 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | Constante | 0: Não funcional 1: Funcional caseiro 2: Funcional em qualquer ambiente | 0: Grau 0 em Mielomalácia 1: Grau 0 em LERNF 2: Grau 0 em LERF 3: Grau 4 | 0: Ausente 1: Diminuído 2: Ligeiramente diminuído 3: Presente | 0: Ausente 1: Diminuído 2: Ligeiramente diminuído 3: Presente |

Tabela 2c- Caracterização da amostra populacional em estudo (Parte IV)

| | Doente | Reflexo flexor à entrada | Reflexo flexor à saída | RTC à entrada do CRAA | RTC à saída do CRAA | Bexiga neurogénica com expressão difícil | Tónus do reto abdominal à entrada do CRAA |
|------------------------|--------|--|--|--|--|--|--|
| Grupo de estudo (GE) | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | x | 1 |
| | 2 | 0 | 1 | 1 | 1 | x | 0 |
| | 3 | 1 | 3 | 1 | 2 | x | 1 |
| | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | x | 1 |
| | 5 | 0 | 3 | 1 | 3 | x | 0 |
| | 6 | 0 | 3 | 1 | 3 | x | 0 |
| | 7 | 0 | 3 | 1 | 2 | x | 0 |
| | 8 | 1 | 3 | 0 | 3 | x | 0 |
| | 9 | 0 | 3 | 0 | 3 | x | 0 |
| | 10 | 0 | 3 | 1 | 3 | x | 1 |
| | 11 | 1 | 3 | 1 | 3 | x | 0 |
| Grupo de controlo (GC) | 12 | 0 | 0 | 0 | 1 | x | 0 |
| | 13 | 0 | 0 | 1 | 1 | x | 0 |
| | 14 | 0 | 0 | 1 | 1 | x | 0 |
| | 15 | 0 | 2 | 1 | 2 | x | 0 |
| | 16 | 0 | 2 | 1 | 2 | x | 0 |
| | 17 | 0 | 0 | 1 | 1 | x | 0 |
| | | 0: Ausente 1: Diminuído 2: Ligeiramente diminuído 3: Presente | 0: Ausente 1: Diminuído 2: Ligeiramente diminuído 3: Presente | 0: Cranial a T4 1: Cranial à lesão 2: Na lesão 3: Abaixo da lesão | 0: Cranial a T4 1: Cranial à lesão 2: Na lesão 3: Abaixo da lesão | Constante | 0- Flácido 1- Diminuído 2- Ligeiramente diminuído 3: Presente |

Tabela 2d- Caracterização da amostra populacional em estudo (Parte V)

| | Doente | Tónus do reto abdominal à saída do CRAA | Tónus muscular MT | Tónus muscular MP à entrada | Tónus muscular MP à saída | Exame imagiológico | Sobrevivência à saída do CRAA |
|-------------------------------|--------|--|-------------------|--|--|---|--------------------------------|
| Grupo de estudo (GE) | 1 | 0 | Normal | 1 | 0 | RM | Eutanásia |
| | 2 | 0 | Normal | 1 | 0 | RM | Eutanásia por outra ocorrência |
| | 3 | 3 | Normal | 1 | 1 | TC | Sim |
| | 4 | 1 | Normal | 1 | 1 | TC | Eutanásia |
| | 5 | 3 | Normal | 0 | 3 | RM | Sim |
| | 6 | 3 | Normal | 1 | 4 | RM | Sim |
| | 7 | 3 | Normal | 1 | 4 | TC | Sim |
| | 8 | 3 | Normal | 1 | 1 | TC | Sim |
| | 9 | 3 | Normal | 1 | 3 | TC | Sim |
| | 10 | 3 | Normal | 1 | 1 | TC | Sim |
| | 11 | 3 | Normal | 1 | 3 | TC | Sim |
| Grupo de controlo (GC) | 12 | 0 | Normal | 1 | 0 | TC | Eutanásia |
| | 13 | 0 | Normal | 1 | 0 | TC | Sim |
| | 14 | 0 | Normal | 0 | 0 | TC | Eutanásia |
| | 15 | 3 | Normal | 0 | 1 | TC | Sim |
| | 16 | 3 | Normal | 0 | 1 | TC | Sim |
| | 17 | 0 | Normal | 1 | 0 | TC | Sim |
| | | 0: Flácido 1: Diminuído 2: Ligeiramente diminuído 3: Normal | Constante | 0: Flácido 1: Diminuído 2: Ligeiramente diminuído 3: Normal 4: Espasticidade | 0: Flácido 1: Diminuído 2: Ligeiramente diminuído 3: Normal 4: Espasticidade | TC: Tomografia computadorizada RM: Ressonância magnética | |

Tabela 3- Reavaliação da amostra populacional aos 7 dias

| | Doente | SDP | Reflexo extensor cruzado | Reflexo flexor | RTC | Tónus do reto abdominal | Tónus muscular MP |
|------------------------|--------|--|--|--|--|--|--|
| Grupo de estudo (GE) | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 |
| | 2 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| | 3 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 |
| | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| | 5 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| | 6 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | 7 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| | 8 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 9 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 10 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 |
| | 11 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| Grupo de controlo (GC) | 12 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 13 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| | 14 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | 15 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | 16 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | 17 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| | | 0: Ausente 1: Duvidosa 2: Presente | 0: Ausente 1: Diminuído 2: Ligeiramente diminuído 3: Presente | 0: Ausente 1: Diminuído 2: Ligeiramente diminuído 3: Presente | 0: Cranial a T4 1: Cranial à lesão 2: Na lesão 3: Abaixo da lesão | 0: Flácido 1: Diminuído 2: Ligeiramente diminuído 3: Normal | 0: Flácido 1: Diminuído 2: Ligeiramente diminuído 3: Normal 4: Espasticidade |

Tabela 4- Reavaliação da amostra populacional aos 15 dias

| | Doente | SDP | Reflexo extensor cruzado | Reflexo flexor | RTC | Tónus do reto abdominal | Tónus muscular MP |
|------------------------|--------|--|--|--|--|--|--|
| Grupo de estudo (GE) | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| | 2 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| | 3 | 0 | 3 | 3 | 1 | 1 | 1 |
| | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| | 5 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 |
| | 6 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| | 7 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 |
| | 8 | 0 | 3 | 3 | 1 | 1 | 1 |
| | 9 | 0 | 3 | 3 | 1 | 1 | 1 |
| | 10 | 0 | 3 | 3 | 3 | 3 | 1 |
| | 11 | 0 | 3 | 3 | 2 | 1 | 1 |
| Grupo de controlo (GC) | 12 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 13 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 14 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 15 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| | 16 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| | 17 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | 0: Ausente 1: Duvidosa 2: Presente | 0: Ausente 1: Diminuído 2: Ligeiramente diminuído 3: Presente | 0: Ausente 1: Diminuído 2: Ligeiramente diminuído 3: Presente | 0: Cranial a T4 1: Cranial à lesão 2: Na lesão 3: Abaixo da lesão | 0: Flácido 1: Diminuído 2: Ligeiramente diminuído 3: Normal | 0: Flácido 1: Diminuído 2: Ligeiramente diminuído 3: Normal 4: Espasticidade |

Tabela 5- Reavaliação da amostra populacional aos 30 dias

| | Doente | SDP | Reflexo extensor cruzado | Reflexo flexor | RTC | Tónus do reto abdominal | Tónus muscular MP |
|----------------------|------------------------|---------------------------------------|---|---|--|--|--|
| Grupo de estudo (GE) | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| | 2 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | 3 | 0 | 3 | 3 | 2 | 1 | 1 |
| | 5 | 0 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| | 6 | 1 | 3 | 3 | 2 | 3 | 4 |
| | 7 | 0 | 1 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| | 8 | 0 | 3 | 3 | 2 | 3 | 1 |
| | 9 | 0 | 3 | 3 | 3 | 3 | 4 |
| | 10 | 0 | 3 | 3 | 3 | 3 | 1 |
| | 11 | 0 | 3 | 3 | 2 | 3 | 1 |
| | Grupo de controlo (GC) | 12 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 13 | | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| 14 | | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| 15 | | 0 | 2 | 2 | 2 | 3 | 1 |
| 16 | | 0 | 2 | 2 | 2 | 3 | 1 |
| 17 | | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| | | 0:Ausente 1:Duvidosa 2:Presente | 0: Ausente 1: Diminuído 2: Ligeiramente diminuído 3:Presente | 0: Ausente 1:Diminuído 2:Ligeiramente diminuído 3:Presente | 0:Cranial a T4 1:Cranial à lesão 2:Na lesão 3:Abaixo da lesão | 0: Flácido 1: Diminuído 2:Ligeiramente diminuído 3:Normal | 0:Flácido 1: Diminuído 2:Ligeiramente diminuído 3:Normal 4:Espasticidade |

Tabela 6- Reavaliação da amostra populacional aos 60 dias

| | Doente | SDP | Reflexo extensor cruzado | Reflexo flexor | RTC | Tónus do reto abdominal | Tónus muscular MP |
|-----------------------------|-------------------------------|--|--|--|--|--|--|
| Grupo de estudo (GE) | 3 | 0 | 3 | 3 | 2 | 3 | 1 |
| | 5 | 1 | 3 | 3 | 2 | 3 | 3 |
| | 6 | 1 | 3 | 3 | 2 | 3 | 4 |
| | 7 | 0 | 3 | 3 | 2 | 3 | 4 |
| | 8 | 0 | 3 | 3 | 2 | 3 | 4 |
| | 9 | 0 | 3 | 3 | 3 | 3 | 4 |
| | 10 | 0 | 3 | 3 | 3 | 3 | 1 |
| | 11 | 1 | 3 | 3 | 3 | 3 | 4 |
| | Grupo de controlo (GC) | 13 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 15 | | 0 | 3 | 2 | 2 | 3 | 1 |
| 16 | | 0 | 3 | 2 | 2 | 3 | 1 |
| 17 | | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | | 0: Ausente 1: Duvidosa 2: Presente | 0: Ausente 1: Diminuído 2: Ligeiramente diminuído 3: Presente | 0: Ausente 1: Diminuído 2: Ligeiramente diminuído 3: Presente | 0: Cranial a T4 1: Cranial à lesão 2: Na lesão 3: Abaixo da lesão | 0: Flácido 1: Diminuído 2: Ligeiramente diminuído 3: Normal | 0: Flácido 1: Diminuído 2: Ligeiramente diminuído 3: Normal 4: Espasticidade |

Tabela 7- Reavaliação da amostra populacional aos 90 dias

| | Doente | SDP | Reflexo extensor cruzado | Reflexo flexor | RTC | Tónus do reto abdominal | Tónus muscular MP |
|-----------------------------|-------------------------------|--|--|--|--|--|--|
| Grupo de estudo (GE) | 5 | 1 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 |
| | 6 | 1 | 3 | 3 | 3 | 3 | 4 |
| | 7 | 0 | 3 | 3 | 2 | 3 | 4 |
| | 8 | 0 | 3 | 3 | 2 | 3 | 1 |
| | 9 | 0 | 3 | 3 | 3 | 3 | 4 |
| | 10 | 0 | 3 | 3 | 3 | 3 | 1 |
| | 11 | 2 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 |
| | Grupo de controlo (GC) | 13 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 15 | | 0 | 3 | 2 | 2 | 3 | 1 |
| | | 0: Ausente 1: Duvidosa 2: Presente | 0: Ausente 1: Diminuído 2: Ligeiramente diminuído 3: Presente | 0: Ausente 1: Diminuído 2: Ligeiramente diminuído 3: Presente | 0: Cranial a T4 1: Cranial à lesão 2: Na lesão 3: Abaixo da lesão | 0: Flácido 1: Diminuído 2: Ligeiramente diminuído 3: Normal | 0: Flácido 1: Diminuído 2: Ligeiramente diminuído 3: Normal 4: Espasticidade |

Tabela 8- Reavaliação da amostra populacional aos 120 dias

| | Doente | SDP | Reflexo extensor cruzado | Reflexo flexor | RTC | Tónus do reto abdominal | Tónus muscular MP |
|-----------------------------|-------------------------------|--|--|--|--|--|--|
| Grupo de estudo (GE) | 5 | 2 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 |
| | 6 | 2 | 3 | 3 | 3 | 3 | 4 |
| | 7 | 0 | 3 | 3 | 2 | 3 | 4 |
| | 8 | 0 | 3 | 3 | 3 | 3 | 1 |
| | 9 | 0 | 3 | 3 | 3 | 3 | 4 |
| | 10 | 0 | 3 | 3 | 3 | 3 | 1 |
| | 11 | 2 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 |
| | Grupo de controlo (GC) | 13 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 15 | | 0 | 3 | 2 | 2 | 3 | 1 |
| | | 0: Ausente 1: Duvidosa 2: Presente | 0: Ausente 1: Diminuído 2: Ligeiramente diminuído 3: Presente | 0: Ausente 1: Diminuído 2: Ligeiramente diminuído 3: Presente | 0: Cranial a T4 1: Cranial à lesão 2: Na lesão 3: Abaixo da lesão | 0: Flácido 1: Diminuído 2: Ligeiramente diminuído 3: Normal | 0: Flácido 1: Diminuído 2: Ligeiramente diminuído 3: Normal 4: Espasticidade |

Tabela 9- Consultas de seguimento da amostra populacional ao fim de 6 meses

| | Doente | SDP | Reflexo extensor cruzado | Reflexo flexor | RTC | Tónus do reto abdominal | Tónus muscular MP |
|-------------------------------|--------|--|--|--|--|--|--|
| Grupo de estudo (GE) | 5 | 2 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 |
| | 6 | 2 | 3 | 3 | 3 | 3 | 4 |
| | 7 | 0 | 3 | 3 | 2 | 3 | 4 |
| | 8 | 0 | 3 | 3 | 3 | 3 | 1 |
| | 9 | 1 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 |
| | 10 | 0 | 3 | 3 | 3 | 3 | 1 |
| | 11 | 2 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 |
| Grupo de controlo (GC) | 13 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | 15 | 0 | 3 | 2 | 2 | 3 | 1 |
| | | 0: Ausente 1: Duvidosa 2: Presente | 0: Ausente 1: Diminuído 2: Ligeiramente diminuído 3: Presente | 0: Ausente 1: Diminuído 2: Ligeiramente diminuído 3: Presente | 0: Cranial a T4 1: Cranial à lesão 2: Na lesão 3: Abaixo da lesão | 0: Flácido 1: Diminuído 2: Ligeiramente diminuído 3: Normal | 0: Flácido 1: Diminuído 2: Ligeiramente diminuído 3: Normal 4: Espasticidade |

Tabela 10- Consultas de seguimento da amostra populacional ao fim de 1 ano

| | Doente | SDP | Reflexo extensor cruzado | Reflexo flexor | RTC | Tónus do reto abdominal | Tónus muscular MP |
|------------------------|--------|--|--|---|--|--|--|
| Grupo de estudo (GE) | 5 | 2 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 |
| | 8 | 0 | 3 | 3 | 3 | 3 | 1 |
| | 11 | 2 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 |
| Grupo de controlo (GC) | 13 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | 15 | 0 | 3 | 2 | 2 | 3 | 1 |
| | | 0: Ausente 1:Duvidosa 2:Presente | 0: Ausente 1: Diminuído 2:Ligeiramente diminuído 3:Presente | 0: Ausente 1:Diminuído 2:Ligeiramente diminuído 3:Presente | 0:Cranial a T4 1:Cranial à lesão 2:Na lesão 3:Abaixo da lesão | 0: Flácido 1: Diminuído 2:Ligeiramente diminuído 3:Normal | 0:Flácido 1: Diminuído 2:Ligeiramente diminuído 3:Normal 4:Espasticidade |

Tabela 11- Consultas de seguimento da amostra populacional ao fim de 2 anos

| | Doente | SDP | Reflexo extensor cruzado | Reflexo flexor | RTC | Tónus do reto abdominal | Tónus muscular MP |
|------------------------|--------|--|--|---|--|--|--|
| Grupo de controlo (GC) | 13 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | 15 | 0 | 3 | 2 | 2 | 3 | 1 |
| | | 0: Ausente 1:Duvidosa 2:Presente | 0: Ausente 1: Diminuído 2:Ligeiramente diminuído 3:Presente | 0: Ausente 1:Diminuído 2:Ligeiramente diminuído 3:Presente | 0:Cranial a T4 1:Cranial à lesão 2:Na lesão 3:Abaixo da lesão | 0: Flácido 1: Diminuído 2:Ligeiramente diminuído 3:Normal | 0:Flácido 1: Diminuído 2:Ligeiramente diminuído 3:Normal 4:Espasticidade |

Tabela 12- Cruzamento entre o reflexo flexor e o grau de funcionalidade dos doentes de GE, ambos à saída do CRAA

| | | Reflexo flexor à saída | | | Total | |
|------------------------|---|------------------------|---|---|-------|----|
| | | 0 | 1 | 3 | | |
| Grau de funcionalidade | | 38 | 0 | 0 | 38 | |
| | 0 | 0 | 1 | 2 | 3 | |
| | 1 | 0 | 0 | 0 | 4 | |
| | 2 | 0 | 0 | 0 | 4 | |
| Total | | 38 | 1 | 2 | 8 | 49 |

Testes qui-quadrado

| | Valor | gl | Significância Assintótica (Bilateral) |
|--------------------------|---------------------|----|---------------------------------------|
| Qui-quadrado de Pearson | 98,000 ^a | 9 | ,000 |
| Razão de verossimilhança | 65,079 | 9 | ,000 |
| N de Casos Válidos | 49 | | |

a. 14 células (87,5%) esperavam uma contagem menor que 5. A contagem mínima esperada é ,06.

Tabela 13- Cruzamento entre o reflexo extensor cruzado e o grau de funcionalidade dos doentes de GE, ambos à saída do CRAA

| | | Reflexo extensor cruzado à saída | | Total | |
|------------------------|---|----------------------------------|---|-------|----|
| | | 0 | 3 | | |
| Grau de funcionalidade | | 38 | 0 | 38 | |
| | 0 | 0 | 3 | 3 | |
| | 1 | 0 | 0 | 4 | |
| | 2 | 0 | 0 | 4 | |
| Total | | 38 | 3 | 8 | 49 |

Testes qui-quadrado

| | Valor | gl | Significância Assintótica (Bilateral) |
|--------------------------|---------------------|----|---------------------------------------|
| Qui-quadrado de Pearson | 98,000 ^a | 6 | ,000 |
| Razão de verossimilhança | 65,079 | 6 | ,000 |
| N de Casos Válidos | 49 | | |

a. 10 células (83,3%) esperavam uma contagem menor que 5. A contagem mínima esperada é ,18.

Tabela 14- Cruzamento entre o tónus do reto abdominal e o grau de funcionalidade dos doentes de GE, ambos à saída do CRAA

| | | Tónus do reto abdominal à saída do CRAA | | | | Total |
|------------------------|---|---|---|---|---|-------|
| | | 0 | 1 | 3 | | |
| Grau de funcionalidade | | 38 | 0 | 0 | 0 | 38 |
| | 0 | 0 | 2 | 1 | 0 | 3 |
| | 1 | 0 | 1 | 0 | 3 | 4 |
| | 2 | 0 | 0 | 0 | 4 | 4 |
| Total | | 38 | 3 | 1 | 7 | 49 |

Testes qui-quadrado

| | Valor | gl | Significância Assintótica (Bilateral) |
|--------------------------|---------------------|----|---------------------------------------|
| Qui-quadrado de Pearson | 85,944 ^a | 9 | ,000 |
| Razão de verossimilhança | 62,790 | 9 | ,000 |
| N de Casos Válidos | 49 | | |

a. 14 células (87,5%) esperavam uma contagem menor que 5. A contagem mínima esperada é ,06.

Tabela 15- Cruzamento entre a recuperação do RTC e o grau de funcionalidade dos doentes de GE, ambos à saída do CRAA

| | | RTC à saída do CRAA | | | | Total |
|------------------------|---|---------------------|---|---|---|-------|
| | | 0 | 1 | 2 | 3 | |
| Grau de funcionalidade | | 38 | 0 | 0 | 0 | 38 |
| | 0 | 0 | 1 | 2 | 0 | 3 |
| | 1 | 0 | 0 | 0 | 2 | 4 |
| | 2 | 0 | 0 | 0 | 4 | 4 |
| Total | | 38 | 1 | 2 | 2 | 49 |

Testes qui-quadrado

| | Valor | gl | Significância Assintótica (Bilateral) |
|--------------------------|----------------------|----|---------------------------------------|
| Qui-quadrado de Pearson | 114,333 ^a | 12 | ,000 |
| Razão de verossimilhança | 68,531 | 12 | ,000 |
| N de Casos Válidos | 49 | | |

a. 19 células (95,0%) esperavam uma contagem menor que 5. A contagem mínima esperada é ,06.

Tabela 16- Cruzamento entre o RTC e o tempo de NRFRI dos doentes de GE, ambos à saída do CRAA

| | | RTC à saída do CRAA | | | | Total | |
|---------------|---|---------------------|---|---|---|-------|----|
| | | 0 | 1 | 2 | 3 | | |
| Tempo de NRFI | | 38 | 0 | 0 | 0 | 38 | |
| | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | |
| | 1 | 0 | 0 | 2 | 0 | 2 | |
| | 2 | 0 | 0 | 0 | 2 | 6 | |
| Total | | 38 | 1 | 2 | 2 | 6 | 49 |

Testes qui-quadrado

| | Valor | gl | Significância Assintótica (Bilateral) |
|--------------------------|----------------------|----|---------------------------------------|
| Qui-quadrado de Pearson | 147,000 ^a | 12 | ,000 |
| Razão de verossimilhança | 68,898 | 12 | ,000 |
| N de Casos Válidos | 49 | | |

a. 18 células (90,0%) esperavam uma contagem menor que 5. A contagem mínima esperada é ,02.