

DÉBORA JACINTO TECELÃO

**POLIRRADICULONEURITE AGUDA EM CÃES:
ESTUDO DESCRITIVO DE 20 CASOS CLÍNICOS**

Orientador: João Filipe Requicha

Co-orientador: João Ribeiro

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Faculdade de Medicina Veterinária

Lisboa

2016

DÉBORA JACINTO TECELÃO

**POLIRRADICULONEURITE AGUDA EM CÃES:
ESTUDO DESCRITIVO DE 20 CASOS CLÍNICOS**

Dissertação apresentada para a obtenção do Grau de Mestre em Medicina Veterinária no curso de Mestrado Integrado em Medicina Veterinária conferido pela Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Presidente: Prof.^a Doutora Margarida Simões em representação da Prof.^a Doutora Laurentina Pedroso

Arguente: Prof. Doutor Augusto Matos

Orientador: Prof. Doutor João Filipe Requicha

Co-orientador: Dr. João Ribeiro

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Faculdade de Medicina Veterinária

Lisboa

2016

AGRADECIMENTOS

À Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, na pessoa da sua Diretora, Prof.^a Laurentina Pedroso, pela possibilidade de realização desta Dissertação de Mestrado.

Quero agradecer à minha família, por toda a paciência, confiança, apoio e carinho que sempre me deram ao longo de toda a minha vida, inclusive académica. Um agradecimento especial aos meus pais e ao meu irmão por sempre acreditarem em mim e fazerem de mim quem eu sou. Este momento nunca seria possível sem eles.

Ao Dr. João Ribeiro por toda a inspiração, motivação e conhecimento que me transmitiu na área da Neurologia, e também apoio e orientação ao longo de todos estes meses na elaboração da minha Dissertação.

Ao Prof. Doutor João Requicha por toda a paciência, apoio, dedicação, orientação e disponibilidade que demonstrou ao longo de toda esta Dissertação.

A toda a equipa da Clínica Referência Veterinária por me ter acolhido. Um especial agradecimento à Dr.^a Cristina, à Elsa e à Enf. Sílvia. Às minhas amigas e colegas de estágio, Andreia, Carolina Saraiva, Carolina Gonçalves e Catarina Pissarra, esta jornada não seria a mesma sem vocês.

Às minhas grandes amigas e colegas de faculdade, Marlene, Rita, Inês, Cátia, Tété e Joana, por toda a amizade e partilha. Serão sempre parte de mim.

A todos os meus amigos, os verdadeiros amigos dos quais não é necessário citar nomes, por fazerem parte de quem eu sou e sempre acreditarem em mim, mesmo quando eu não acreditava.

Agradecer a todos, será sempre pouco. Muito obrigada.

RESUMO

A polirradiculoneurite aguda é a forma mais comum de polineuropatia aguda em cães e é considerada o equivalente à síndrome de Guillain-Barré em Humanos. É uma doença imunomediada que afeta as raízes nervosas ventrais dos nervos espinhais, apresentando-se geralmente com um quadro agudo de lesão generalizada de neurónio motor inferior, possivelmente acompanhada de disfunção de nervos cranianos. Apesar do seu estudo em Medicina Humana ser mais aprofundado, em Medicina Veterinária muitos factos sobre a doença permanecem por esclarecer.

Este trabalho teve como objetivo caracterizar uma população de 20 cães com diagnóstico de polirradiculoneurite aguda na clínica Referência Veterinária (Portugal) durante o período entre outubro de 2011 e novembro de 2015. Em relação aos parâmetros avaliados, foram estudados os dados demográficos, a história pregressa, a apresentação clínica, os resultados dos meios complementares de diagnóstico, o tempo de recuperação e a subclassificação da doença consoante a causa. Quatro cães realizaram a terapêutica com imunoglobulina humana intravenosa.

Os resultados observados revelaram que toda a população estudada apresentou um quadro agudo não ambulatorio, tendo 17 cães (85% do total) apresentado um quadro ascendente progressivo. Quanto ao exame neurológico, 19 cães (95%) apresentaram tetraparesia não ambulatoria, um cão (5%) tetraplegia e toda a população apresentou fraqueza cervical. Alguns animais revelaram défices nos nervos cranianos (13, 65%) e alterações na vocalização (17, 85%), com hiporreflexia generalizada (18, 90%). Oito cães obtiveram resultados positivos para *Neospora caninum* e/ou *Toxoplasma gondii*. O tempo médio de recuperação foi de 41,07 dias. Quatro animais que realizaram tratamento com imunoglobulina intravenosa apresentaram uma média de 42,75 dias e os 11 cães que apenas fizeram tratamento de suporte apresentaram 40,45 dias de recuperação.

Neste estudo foi possível concluir que os resultados acerca da progressão da doença, apresentação clínica e tempo de recuperação são semelhantes aos referidos na bibliografia consultada. Parece observar-se também uma associação entre a doença e infeções por *Neospora caninum* e *Toxoplasma gondii*. Em relação ao tratamento com imunoglobulina intravenosa, os resultados apresentaram-se inconclusivos, carecendo de estudos futuros para um maior esclarecimento do seu papel no tratamento desta doença.

Palavras-chave: polirradiculoneurite aguda, cão, polineuropatia aguda, tetraparesia não ambulatoria, hiporreflexia generalizada, imunoglobulina intravenosa.

ABSTRACT

Acute canine polyradiculoneuritis is the most common form of acute polyneuropathy recognized in dogs and it is considered the human Guillain-Barré syndrome equivalent. It is an immune-mediated disease that affects the ventral nerve roots of the spinal nerves, being normally presented with an acute generalized injury of lower motor neuron, possibly accompanied by cranial nerve dysfunction. Despite its further study in Human Medicine, in Veterinary Medicine there are a lot of information about this disease that remain unclear.

The objective of this dissertation was to characterize a population comprising 20 dogs diagnosed with acute polyradiculoneuritis at *Referência Veterinária* (Portugal) between october 2011 and november 2015. About the evaluated parameters, it was studied the demographic data, the clinical history, the clinical presentation, the complementary diagnostic exams, the time until recovery and the disease classification according to its etiology. Four dogs were also treated with intravenous human immunoglobulin.

The results showed that all the studied animals exhibited an acute non-ambulatory presentation, where 17 dogs (85%) revealed a rapid ascending progression. On the neurologic exam, 19 dogs (95%) presented non-ambulatory tetraparesis and 1 dog (5%) tetraplegia, all the population presented cervical weakness and some exhibited cranial nerve deficits (13, 65%) and changes in vocalization (17, 85%), with generalized hyporeflexia (18, 90%). Eight dogs we're positive for *Neospora caninum* and/or *Toxoplasma gondii*. The average time until recovery was 41, 07 days. The four dogs that performed the intravenous immunoglobulin treatment exhibited an average of 42, 75 days and the 11 dogs who only received support treatment took an average of 40, 45 days to recover.

In this study it was possible to conclude that the results relative to the progression of the disease, clinical presentation and recovery time we're similar to those in the consulted bibliography. It seems to exist an association between the disease and infections caused by *Neospora caninum* and *Toxoplasma gondii*. Relatively to the intravenous immunoglobulin treatment, the results we're inconclusive being need future studies to a better understanding of its role in the treatment of this disease.

Keywords: acute polyradiculoneuritis, dog, acute polyneuropathy, non-ambulatory tetraparesis, generalized hyporeflexia, intravenous immunoglobulin.

ÍNDICE GERAL

Agradecimentos	2
Resumo	3
Abstract	4
Índice geral	5
Índice de tabelas.....	8
Índice de figuras	9
Lista de abreviaturas, símbolos e acrónimos	10
1. INTRODUÇÃO	12
1.1 Sistema nervoso.....	12
1.1.1 Sistema nervoso periférico.....	12
1.1.1.1 Nervos espinhais	12
1.1.1.2 Nervos cranianos.....	13
1.1.2 Sistema nervoso central	14
1.2 Sinais clínicos de lesão do neurónio motor inferior	14
1.3 Resposta do sistema nervoso periférico à lesão	15
1.4 Polirradiculoneurite aguda em cães.....	16
1.4.1 Etiologia da polirradiculoneurite aguda.....	17
1.4.2 Patogénese da polirradiculoneurite aguda.....	18
1.4.3 Sinais clínicos da polirradiculoneurite aguda	21
1.4.3.1 Exame neurológico	23
1.4.4 Diagnósticos diferenciais da polirradiculoneurite aguda.....	25
1.4.4.1 Botulismo.....	25
1.4.4.2 Paralisia da carraça.....	26
1.4.4.3 <i>Miastenia gravis</i> aguda fulminante.....	26
1.4.4.4 Doença da deservação distal.....	26
1.4.4.5 Intoxicação por organofosforados.....	27
1.4.4.6 Envenenamento causado por cobras-coral.....	27

1.4.4.7	Intoxicação causada por algas verde-azul	27
1.4.4.8	Envenenamento causado pela toxina da aranha viúva-negra.....	28
1.4.4.9	Toxicidade causada por lasalocida	28
1.4.4.10	Toxicidade causada pela tetrodotoxina.....	28
1.4.5	Diagnóstico da polirradiculoneurite aguda	28
1.4.5.1	Eletromiografia	30
1.4.5.2	Estudo da condução nervosa motora	30
1.4.5.3	Estudo da condução nervosa sensorial	31
1.4.5.4	Alterações eletrofisiológicas na polirradiculoneurite aguda.....	31
1.4.5.5	Análise de líquido cefalorraquidiano	32
1.4.5.6	Análise histopatológica de músculo e de nervo	33
1.4.5.7	Outros exames laboratoriais	34
1.4.6	Tratamento da polirradiculoneurite aguda	34
1.4.6.1	Tratamento com glucocorticoide	35
1.4.6.2	Imunoglobulina humana intravenosa	36
1.4.7	Prognóstico da polirradiculoneurite aguda.....	37
2.	MATERIAIS E MÉTODOS.....	39
2.1.	Objetivos	39
2.2.	População em estudo	39
2.3.	CrITÉRIOS de seleção	39
2.4.	Abordagem diagnóstica	39
2.5.	Abordagem terapêutica	40
2.6.	Parâmetros avaliados no estudo.....	40
2.6.1.	Parâmetros demográficos.....	41
2.6.2.	História pregressa	41
2.6.3.	Exame neurológico	42
2.6.4.	Exames complementares de diagnóstico.....	42
2.6.5.	Tempo de recuperação.....	43
2.6.6.	Subclassificação da polirradiculoneurite aguda consoante a causa.....	43

2.7. Análise dos dados obtidos	43
3. RESULTADOS	47
3.1. Caracterização demográfica da população estudada	47
3.2. Análise de dados da história pregressa	47
3.3. Análise de dados do exame neurológico	49
3.4. Análise dos exames complementares de diagnóstico	52
3.5. Análise quanto à causa de polirradiculoneurite	55
3.6. Análise de dados relativos à abordagem terapêutica	56
3.7. Análise do tempo de recuperação	57
4. DISCUSSÃO	59
5. CONCLUSÃO	64
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	65
Anexos	I

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 – Resumo de alguns parâmetros estudados nos 20 cães em estudo com polirradiculoneurite aguda.....	44
Tabela 2 – Resumo esquemático dos 12 nervos cranianos acerca da região que inervam, da sua saída do crânio das principais funções e testes clínicos para a sua avaliação.	I
Tabela 3 – Resumo dos sinais clínicos de lesão de neurónio motor inferior e de lesão de neurónio motor superior.....	II
Tabela 4 – Diagnósticos diferenciais das causas mais comuns de tetraparesia de neurónio motor inferior em cães	III

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 – Mimetismo molecular entre os componentes externos do oligossacarídeo dos gangliosídeos na membrana nervosa e do lipo-oligossacarídeo do agente patogénico.	19
Figura 2 – Fármacos usados no tratamento de cães com polirradiculoneurite aguda	40
Figura 3 – Frequência absoluta das raças da população em estudo.....	47
Figura 4 – Frequência absoluta dos vários parâmetros recolhidos da história pregressa da população em estudo.....	48
Figura 5 – Frequência absoluta do tempo desde o início dos sinais clínicos até ao período não ambulatorio da população em estudo	49
Figura 6 – Frequência absoluta da postura e marcha observadas no exame neurológico da população em estudo.....	50
Figura 7 – Animal com um quadro tetraparésico não ambulatorio flácido e evidente fraqueza cervical	50
Figura 8 – Frequência relativa das reações posturais avaliadas no exame neurológico da população em estudo.....	50
Figura 9 – Frequência absoluta da avaliação craniana avaliada no exame neurológico da população em estudo.....	51
Figura 10 – Frequência absoluta dos reflexos espinhais avaliados no exame neurológico da população em estudo.....	52
Figura 11 – Frequência absoluta de outras alterações avaliadas no exame neurológico da população em estudo.....	52
Figura 12 – Frequência absoluta das análises laboratoriais de agentes infecciosos da população em estudo.....	53
Figura 13 – Imagens obtida por Ressonância Magnética com sequência ponderada em T1 em plano transversal ao nível da sexta vértebra cervical	54
Figura 14 – Imagem obtida por Ressonância Magnética com sequência ponderada em T1 (reconstrução) pós-contraste em plano transversal ao nível da sexta vértebra lombar	54
Figura 15 – Frequência absoluta dos dados relativos à avaliação imagiológica da população em estudo.....	55
Figura 16 – Frequência relativa da subclassificação da polirradiculoneurite aguda da população em estudo.....	56
Figura 17 – Animal a receber tratamento com imunoglobulina intravenosa.....	57
Figura 18 – Distribuição do tempo de recuperação dos animais da população em estudo..	58

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E ACRÓNIMOS

Ac	– Anticorpos
ALT	– Alanina aminotransferase
AST	– Aspartato aminotransferase
C	– Segmento espinhal cervical
Cd	– Segmento espinhal caudal
CK	– Creatina cinase (do Inglês <i>Creatine kinase</i>)
DDD	– Doença da deservação distal
EMG	– Electromiografia
FcγR	– Recetor Fc-gamma (do Inglês <i>Fc-gamma receptor</i>)
g	– Grama
GSLs	– Glicosfingolípidos
IFN-γ	– Interferão-γ
IgG	– Imunoglobulina G
IgIV	– Imunoglobulina humana intravenosa
IgM	– Imunoglobulina M
Kg	– Quilograma
L	– Segmento espinhal lombar
LCR	– Líquido cefalorraquidiano
LOS	– Lipo-oligossacárido
MG	– <i>Miastenia gravis</i>
mm Hg	– Milímetro de mercúrio
MP	– Membros pélvicos
MT	– Membros torácicos
NC	– Nervos cranianos
NMI	– Neurónio motor inferior
NMS	– Neurónio motor superior
OF	– Organofosforados
PA	– Polirradiculoneurite aguda
PAMC	– Potencial de ação muscular composto
PAS	– Potencial de ação sensorial

PCH – Paralisia dos cães de raça Coonhound

P_{CO2} – Pressão parcial de dióxido de carbono

PCR – Reação em cadeia da polimerase (do Inglês *Polymerase chain reaction*)

PT – Proteínas totais

RM – Ressonância magnética

S – Segmento espinhal sagrado

SGB – Síndrome de Guillain-Barré

SNA – Sistema nervoso autónomo

SNC – Sistema nervoso central

SNP – Sistema nervoso periférico

SNPS – Sistema nervoso parassimpático

SNS – Sistema nervoso simpático

T – Segmento espinhal torácico

T4 – Tiroxina

TC - Tomografia computadorizada

TSH – Hormona estimulante da tiroide

VCNM – Velocidade de condução nervosa motora

VCNS – Velocidade de condução nervosa sensorial

1. INTRODUÇÃO

1.1 Sistema nervoso

As células constituintes do sistema nervoso são altamente especializadas em receber estímulos por meio de recetores e de órgãos, para a transmissão e armazenamento de informação, bem como no início de respostas ao estímulo (Kitchell, 2013). O sistema nervoso divide-se em três componentes principais: o sistema nervoso central (SNC), o sistema nervoso periférico (SNP) e o sistema nervoso autónomo (SNA) (Dyce *et al.*, 2009; Thomson & Hahn, 2012c). Existem dois tipos de células que constituem o sistema nervoso: os neurónios e as células de suporte (de Lahunta & Glass, 2008a; Dyce *et al.*, 2009; Kitchell, 2013). Um neurónio, quer presente no SNC ou no SNP, apresenta um corpo celular, axónio e dendritos (Purves *et al.*, 2004; Dyce *et al.*, 2009; Thomson & Hahn, 2012b; Kitchell, 2013; Schwartz *et al.*, 2013; Siegel & Sapru, 2014a). Os axónios podem ser amielinizados ou mielinizados com uma bainha de mielina isolante, rica em lípidos, que acelera a condução nervosa e protege o axónio (Thomson & Hahn, 2012c; Schwartz *et al.*, 2013). O termo nervo define-se como uma coleção de axónios localizados no SNP externo ao SNC. Além dos axónios, um nervo contém células de Schwann e tecido conjuntivo disposto como endoneuro, perineuro e epineuro (Kitchell, 2013; Siegel & Sapru, 2014a).

1.1.1 Sistema nervoso periférico

O SNP é constituído por nervos e gânglios localizados fora do encéfalo e da medula espinhal, tendo como principal função ligar o SNC à cabeça, corpo, membros e vísceras (Noden & Delahunta, 1985; Dyce *et al.*, 2009; Thomson & Hahn, 2012c). No SNP as células de Schwann formam uma bainha de mielina isolante que envolve os axónios periféricos, ao passo que no SNC essa mesma tarefa é feita pelos oligodendrócitos (Edgar & Garbern, 2004; de Lahunta & Glass, 2008b; Dyce *et al.*, 2009; Schwartz *et al.*, 2013). A mudança de oligodendrócitos para células de Schwann ocorre quando a dura-máter que envolve a medula espinhal confina o perineuro na origem dos nervos espinhais (Thomson & Hahn, 2012c).

O SNP encontra-se subdividido em nervos cranianos (NC) e nervos espinhais (de Lahunta & Glass, 2008b; Kitchell, 2013; Dewey & da Costa, 2015) formados pelos axónios aferentes e eferentes deste mesmo sistema (Thomson & Hahn, 2012c). No cão o SNP compreende 12 pares de NC e 36 pares de nervos espinhais (Faissler *et al.*, 2010; Evans & de Lahunta, 2013).

1.1.1.1 Nervos espinhais

Os nervos espinhais surgem como raízes da medula espinhal (Thomson & Hahn, 2012c) e são compostos por raízes (dorsais e ventrais), um ramo principal e seus ramos

periféricos (meníngeo, dorsal, comunicante e ventral), e vários nervos periféricos (Uemura, 2015d; Uemura, 2015c). A raiz dorsal e ventral unem-se em cada lado da medula espinhal e define cada segmento espinhal, levando axónios com informação sensorial e motora, respetivamente. Cada raiz dorsal contém um gânglio espinhal que aloja corpos celulares das fibras sensoriais. As fibras motoras das raízes ventrais podem ser somáticas e inervam o músculo estriado, ou autónomas e inervam o músculo liso e cardíaco (Thomson & Hahn, 2012c; Siegel & Sapru, 2014b; Uemura, 2015d; Uemura, 2015c).

O sistema motor tem como função manter a postura estática e dinâmica, controlar o movimento voluntário, a marcha e a função motora visceral. Este pode ser dividido em dois componentes: o neurónio motor superior (NMS) e o neurónio motor inferior (NMI) (de Lahunta & Glass, 2008b; Coates & Shelton, 2010; Lorenz *et al.*, 2010b; Thomson & Hahn, 2012b).

O NMS, ou neurónio motor central, encontra-se confinado ao SNC e os seus corpos celulares encontram-se no núcleo motor do tronco cerebral ou no córtex motor do prosencéfalo. Os seus axónios ligam-se ao NMI quer diretamente ou indiretamente influenciando a sua atividade (Thomson & Hahn, 2012b). O NMI contém os seus corpos celulares no SNC e liga-se a músculos e glândulas, sendo toda a atividade do sistema nervoso expressada através deste neurónio motor. Este encontra-se localizado nos segmentos espinhais dos cornos ventrais e intermédios da substância cinzenta e em núcleos de NC do tronco cerebral, onde axónios se projetam dessas células e formam os nervos espinhais e cranianos (Lorenz *et al.*, 2010b; Thomson & Hahn, 2012c). Os seus axónios projetam-se no SNP para se ligar ao músculo estriado e liso, na junção neuromuscular, e glândulas (Thomson & Hahn, 2012b).

1.1.1.2 Nervos cranianos

Nos mamíferos domésticos existem 12 pares de nervos cranianos e, tal como os nervos espinhais, estes podem incluir fibras sensoriais, motoras e autonómicas do sistema nervoso parassimpático (SNPS) (de Lahunta & Glass, 2008b; Thomson & Hahn, 2012c). O gânglio sensorial encontra-se localizado perto ou no interior do neurocrânio (Thomson & Hahn, 2012c; Evans & de Lahunta, 2013), enquanto que o corpo celular dos nervos motores encontram-se maioritariamente localizados no tronco cerebral (Dyce *et al.*, 2009; Thomson & Hahn, 2012c). Tal como referido anteriormente, o NMI encontra-se reconhecido em todos os segmentos espinhais da medula espinhal e também na maior parte dos núcleos cranianos do tronco cerebral, onde a extensão dos axónios dessas mesmas células formam os nervos espinhais e cranianos.

Os nervos cranianos emergem diretamente do encéfalo, ligando segmentos específicos do mesmo (Lorenz *et al.*, 2010b). A tabela 2 (ver Anexos) resume os 12 nervos

cranianos abordando a região que inervam e principais funções e testes clínicos para a avaliação dos mesmos.

1.1.2 Sistema nervoso central

O SNC inclui o encéfalo e a medula espinhal. Este é externamente revestido por três camadas de tecido de suporte fibroso, chamadas meninges e, internamente, pelo sistema ventricular que contém o líquido cefalorraquidiano (LCR) que se liga ao espaço subaracnoide. (Dyce *et al.*, 2009; Thomson & Hahn, 2012c). O encéfalo encontra-se subdividido em cinco áreas: o telencéfalo, o diencéfalo, o mesencéfalo, o metencéfalo e o mielencéfalo (Lorenz *et al.*, 2010b; Kitchell, 2013).

A medula espinhal encontra-se funcionalmente dividida em cinco regiões: a região cervical alta (de segmento espinhal cervical (C) C1 até C5), a intumescência cervical (de C6 até segmento espinhal torácico (T) T2), a região toracolombar (de T3 até segmento espinhal lombar (L) L3), a intumescência lombossagrada (de L4 até segmento espinhal sagrado (S) S3) e a região caudal (de segmento espinhal caudal (Cd) Cd1 até Cd 5). A inervação do NMI nos membros se encontra confinada à intumescência cervical e lombossagrada (de Lahunta & Glass, 2008b; Dyce *et al.*, 2009; Thomson & Hahn, 2012c). Em corte transversal, a medula espinhal apresenta uma forma tubular com um pequeno canal central preenchido por LCR e encontra-se anatomicamente dividida em substância cinzenta central e substância branca periférica (Dyce *et al.*, 2009; Thomson & Hahn, 2012c; Uemura, 2015d).

1.2 Sinais clínicos de lesão do neurónio motor inferior

Os sinais clínicos associados a uma lesão do NMI são consequência de um dano que envolve o corno ventral e/ou o NMI (corpo celular, axónio, placa motora ou músculo) (Lorenz *et al.*, 2010b; Uemura, 2015b). Estes sinais são reconhecidos no exame neurológico, onde uma avaliação da função sensorial e motora bem como a execução dos reflexos espinhais são uma parte muito importante deste exame (Lorenz *et al.*, 2010b; Añor, 2014; Uemura, 2015b). As lesões de NMS localizam-se na medula espinhal e encéfalo e as de NMI em nervos específicos, raízes nervosas ou em segmentos espinhais (Lorenz *et al.*, 2010b). Tal distinção entre sinais de lesão no NMS e NMI encontra-se sumarizada na Tabela 3 (ver Anexos).

Animais com tetraparesia aguda de NMI habitualmente apresentam uma disfunção motora grave nos quatro membros e fraqueza generalizada em todo o corpo, onde a flacidez é evidente nos membros bem como no pescoço e, por vezes, nos músculos da cabeça. Alguns animais podem também apresentar paresia ou paralisia respiratória e alterações nos nervos cranianos causando, por exemplo, dificuldades na deglutição, preensão ou mastigação de

alimentos, ou alterações na vocalização (Cuddon, 2002a; Glass & Kent, 2002; Coates & Shelton, 2010; Añor, 2014).

1.3 Resposta do sistema nervoso periférico à lesão

Ao contrário do SNC, os axónios no SNP podem ser capazes de se regenerar após uma lesão (Benowitz & Popovich, 2011). Os dois principais alvos de uma lesão no SNP são o axónio e as células de Schwann com a sua bainha de mielina (Stoll & Muller, 1999). Uma lesão no sistema nervoso despoleta uma resposta das células de Schwann no SNP e dos macrófagos que participam nestes processos de lesão (Wang *et al.*, 2015a).

A classificação de acordo com os processos de resposta a lesão no SNP mostra um número limitado de mecanismos que são inespecíficos para qualquer uma das causas primárias. As alterações mais comuns podem definir-se, segundo Faissler e colaboradores (2010) como:

- **Degenerescência Walleriana** - processo que resulta da lesão de um neurónio onde parte do axónio separado do seu corpo celular degenera de forma progressiva distalmente à lesão, sendo produzido pela quebra do axónio e da mielina (Scherer & Salzer, 2001; Vargas & Barres, 2007; de Lahunta & Glass, 2008b; Siegel & Sapru, 2014a). Neste processo ocorre desmielinização secundária e rápida atrofia muscular neurogénica progressiva, com consequente degeneração do axónio distal ao local da lesão. Este pode ser reversível (de Lahunta & Glass, 2008b; Faissler *et al.*, 2010);
- **Degeneração axonal** – mecanismo no qual ocorre um distúrbio na síntese de neurofilamentos e microtúbulos devido à tumefação do axónio. A acumulação desses mesmos neurofilamentos e microtúbulos origina uma acumulação maioritária na parte proximal do axónio, enquanto que a parte distal do mesmo degenera. Ocorre então desmielinização secundária com atrofia muscular similar à observada na degenerescência Walleriana (Coates & Shelton, 2010; Faissler *et al.*, 2010);
- **Desmielinização** – perda primária de mielina devido a lesão nas células de Schwann ou destruição direta da mielina. A desmielinização geralmente afeta as regiões paranodais ou segmentos específicos do nervo e tanto é denominada desmielinização paranodal ou segmentar, respetivamente. Devido à consequente proliferação de células de Schwann, a regeneração ou remielinização é possível. A desmielinização crónica ou remielinização levam às proliferações denominadas *onion-bulb* em volta do nervo (Coates & Shelton, 2010; Faissler *et al.*, 2010).
- **Distúrbios na transmissão sináptica** – a diminuição de neurotransmissores libertados na membrana pré-sináptica, um metabolismo anormal dos neurotransmissores no espaço sináptico ou um anormal funcionamento no recetor pós-sináptico são as causas de transmissão de impulsos sinápticos anormais (Faissler *et al.*, 2010).

1.4 Polirradiculoneurite aguda em cães

A Polirradiculoneurite Aguda (PA) é a forma mais comum de polineuropatia aguda em cães (Chrisman, 1985, citado em Añor, 2014; Cuddon, Cuddon, 2002a; Summers *et al.*, 1995, citado em Añor, 2014) sendo considerada o equivalente à neuropatia aguda em humanos intitulada de Síndrome de Guillain-Barré (SGB) (Cummings & Haas, 1966; Cummings *et al.*, 1982; Northington & Brown, 1982; Cuddon, 2002a). Esta síndrome foi descrita pela primeira vez em 1954 por Kingma & Catcott como uma paralisia flácida ascendente que se desenvolvia em cães sete a dez dias depois de terem sido mordidos por guaxinins. A designação de Paralisia dos Cães de raça Coonhound (PCH) está associada à elevada incidência desta doença nestes animais como resultado do contato (mordedura ou arranhão) com saliva de guaxinim durante a caça aos mesmos. Apesar de observada em regiões onde os guaxinins são endêmicos (no Norte, Centro e algumas regiões do Sul da América), já foram verificados casos de animais com esta neuropatia em países que não apresentam uma população natural dos mesmos (Cummings & Haas, 1966; Cuddon, 2001; 2002a) corroborando a afirmação de que a exposição à saliva deste animal não é um requisito para o desenvolvimento da doença (de Lahunta & Glass, 2008b).

A PA é uma doença imunomediada que afeta principalmente os axônios, a mielina ou ambos, das raízes nervosas ventrais dos nervos espinhais e geralmente apresenta-se com um quadro agudo de paraparesia de NMI que rapidamente progride para tetraparesia ou tetraplegia, acompanhada de disfunção de nervos cranianos (disfonia, paresia facial) (Cummings *et al.*, 1982; Cuddon, 2002a; de Lahunta & Glass, 2008b; Dewey & Talarico, 2015a).

Seguindo a observação da doença em animais que não contataram com guaxinins, a mesma encontra-se subclassificada de acordo com a causa (Olby, 2013). Independentemente da origem, os sinais clínicos são idênticos em todos os casos descritos (Añor, 2014). O termo PCH refere-se a cães com história antecedente de mordidas ou arranhões de guaxinins. Os cães afetados com sinais clínicos idênticos à PCH mas sem historial antecedente de exposição à saliva de guaxinim e/ou com possível história de recente infecção respiratória ou gastrointestinal, ou de causa desconhecida, designa-se de polirradiculoneurite aguda idiopática. Estas duas subcategorias provavelmente referem-se à mesma doença, mas os fatores predisponentes permanecem desconhecidos ou, na maioria dos casos, incomprovado o seu papel no desenvolvimento desta doença (Cuddon, 2002a; Dewey & Talarico, 2015a; Vaquero, 2015). A polirradiculoneurite pós-vacinação é nomeada em casos onde exista história de vacinação recente (dias após a vacinação) e encontra-se apenas documentada esporadicamente em cães (Chetboul, 1989, citado em Gehring & Eggars, 2001; Schrauwen & Ham, 1995; Gehring & Eggars, 2001; Vaquero, 2015). Por fim, a

polirradiculoneurite aguda associada a protozoários é designada em cães, principalmente jovens (com idade inferior a 1 ano), que têm como possível causa a infecção por protozoários, nomeadamente por *Toxoplasma gondii* e *Neospora caninum* (Cummings *et al.*, 1988; Wouda *et al.*, 1993; Ruehlmann *et al.*, 1995; Vaquero, 2015).

Comparativamente, o SGB é a causa mais comum de paralisia flácida aguda em Humanos e é caracterizada por uma fraqueza simétrica progressiva dos membros com hiporreflexia ou arreflexia (Hughes & Cornblath, 2005; van Doorn *et al.*, 2008; Yuki & Hartung, 2012). Encontram-se descritos vários subtipos, sendo os mais comuns a polineuropatia aguda desmielinizante inflamatória, a neuropatia axonal motora aguda (fortemente associada ao *Campylobacter jejuni*) e a neuropatia axonal sensitivo-motora aguda. Os subtipos menos comuns são a Síndrome de Miller-Fisher (oftalmoplegia, ataxia e arreflexia) e a neuropatia autonómica aguda (Hughes & Cornblath, 2005; Mori *et al.*, 2012; Yuki & Hartung, 2012; Walling & Dickson, 2013).

1.4.1 Etiologia da polirradiculoneurite aguda

O estímulo antigénico em cães é desconhecido. No entanto, devido à elevada incidência desta doença em cães que caçam guaxinins, a saliva dos mesmos é definida como umas das possíveis causas, podendo também existir uma possível predisposição genética desta doença na raça Coonhound (de Lahunta *et al.*, 2014). De acordo com Chetboul (1989, citado em Cuddon, 2002a), outros fatores etiológicos que são possíveis candidatos a desencadear esta neuropatia aguda em cães incluem vacinação recente (especialmente contra a raiva) e infeções por agentes bacterianos ou víricos recentes do trato respiratório superior e gastrointestinal.

Relativamente à vacinação como fator predisponente, encontram-se documentados três casos de animais que desenvolveram um quadro difuso de NMI tendo como principal suspeita a PA. Em dois estudos, os sinais clínicos apresentaram-se entre um a três dias após a vacinação com a vacina multivalente (esgana, parainfluenza, parvovírus e adenovírus (tipo 2)) (Schrauwen & Ham, 1995; Gehring & Eggars, 2001).

Quanto à PA associada a infeções por protozoários, os parasitas mais comumente documentados são o *Toxoplasma gondii* e a *Neospora caninum*, tal como referi anteriormente. Encontram-se referidos casos de cães com miopatias inflamatórias associada a *Leishmania infantum*, *Ehrlichia canis* e *Hepatozoon canis*, que desenvolvem quadros de fraqueza e atrofia muscular generalizada (Cummings *et al.*, 1988; Wouda *et al.*, 1993; Ruehlmann *et al.*, 1995; Paciello *et al.*, 2009; Vaquero, 2015).

Um estudo recente realizado em cães tentou estabelecer uma relação entre a PA e a evidência serológica à exposição a *Ehrlichia canis*, *Borrelia burgdorferi*, *Toxoplasma gondii*, *Neospora caninum*, *Campylobacter jejuni* e o vírus da esgana, concluindo que a infecção por

Toxoplasma gondii, à semelhança do SGB, pode ser um fator desencadeante da doença (Holt *et al.*, 2011). Neste estudo os cães com PA têm uma maior probabilidade em apresentar títulos de anticorpos (Ac) Imunoglobulina G (IgG) contra *Toxoplasma gondii* que o grupo controle. Os títulos de Imunoglobulina M (IgM) não foram detectados nos animais neste estudo, no entanto a probabilidade de cães com PA se infectarem com *Toxoplasma gondii* entre sete a dez dias de sinais clínicos neurológicos é improvável, uma vez que demoram cerca de quatro a seis semanas para os títulos de IgG se desenvolverem em infecções por *Toxoplasma gondii*. A presença de elevados títulos de IgG em cães com PA sugere que foram infectados várias semanas antes do aparecimento dos sinais clínicos, fato este que não sustenta necessariamente uma neuropatia periférica imunomediada (Holt *et al.*, 2011; Dewey & Talarico, 2015a).

Em pacientes humanos com SGB, encontram-se reconhecidos alguns fatores predisponentes ao desenvolvimento desta síndrome (Cuddon, 2002a). Dois terços dos doentes apresentam sintomas de uma infecção nas três semanas anteriores ao começo dos sinais clínicos, com predominância do foro respiratório superior e gastrointestinal. As infecções mais frequentemente identificadas são causadas por *Campylobacter jejuni*, no entanto outros tipos de infecção também já foram descritas, tais como Citomegalovírus (CMV), vírus de Epstein-Barr, *Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e vírus da imunodeficiência humana (VIH) (Jacobs *et al.*, 1998; Hadden *et al.*, 2001; Hughes & Cornblath, 2005; Walling & Dickson, 2013). Adicionalmente, encontram-se reportados alguns casos em pessoas que desenvolveram a doença após vacinação (influenza, hepatite e tétano), neoplasias, cirurgias e acontecimentos stressantes (Hughes *et al.*, 1996; Haber *et al.*, 2004; Hughes & Cornblath, 2005; Souayah *et al.*, 2007; van Doorn *et al.*, 2008; Walling & Dickson, 2013).

1.4.2 Patogénese da polirradiculoneurite aguda

A patogénese exata da polirradiculoneurite aguda em cães é desconhecida (Cuddon, 2002a), porém parece mais provável que envolva mecanismos de resposta imune que também se encontram associados ao SGB. Os mecanismos propostos incluem imunidade humoral e celular contra agentes infecciosos presentes no sistema nervoso com lesão axonal secundária ou da mielina, ou imunidade celular e auto-anticorpos dirigidos principalmente a componentes lipídicos ou proteicos dos nervos periféricos (Cook & Dowling, 1981).

Estudos realizados em humanos e em animais demonstram que, em muitos casos, o SGB é causado pela resposta imune a uma infecção aberrante que danifica as raízes nervosas, nervos espinhais e periféricos (Ang *et al.*, 2001), sendo os Ac anti-gangliosídeos um importante mediador desta doença (Willison & Yuki, 2002; Willison, 2005). Os gangliosídeos são glicosfingolípidos (GSLs) presentes nas membranas plasmáticas por todo o corpo,

encontrando-se em maiores concentrações na membrana do tecido neural (Hamberger & Svennerholm, 1971). Os auto-Ac anti-gangliosídeos atacam os gangliosídeos localizados nos nervos periféricos (Asthana *et al.*, 2015) e quando os mesmos se ligam aos gangliosídeos, a cascata do complemento é ativada resultando num ataque aos complexos da membrana das estruturas à qual se encontra ligada. Esse ataque resulta em alterações patológicas e disfunção das estruturas alvo (O'Hanlon *et al.*, 2001; Willison & Yuki, 2002; Halstead *et al.*, 2004; Hughes & Cornblath, 2005; McGonigal *et al.*, 2010; Rupp *et al.*, 2012; Wang *et al.*, 2015b).

O mimetismo molecular entre os componentes externos do oligossacárido do gangliosídeo na membrana nervosa e o lipo-oligossacárido (LOS) do agente patogénico é provavelmente o que desencadeia a reação de autoimunidade (Figura 1) (Willison & Yuki, 2002; Asthana *et al.*, 2015). O LOS é o maior componente da membrana externa da bactéria e partilha uma estrutura molecular similar aos gangliosídeos, o que induz a produção de Ac anti-gangliosídeos (Hafer-Macko *et al.*, 1996; Hughes & Cornblath, 2005; Wang *et al.*, 2015b). Os auto-Ac que estabelecem uma reação cruzada com os gangliosídeos são provocados por infeções anteriores e atacam o SNP pela ativação de complementos (van den Berg *et al.*, 2014).

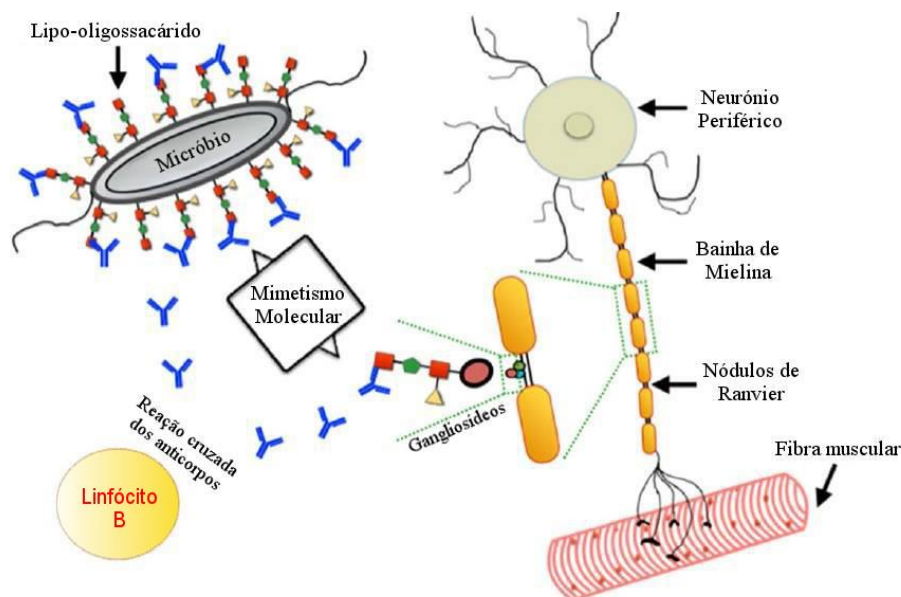


Figura 1 - Mimetismo molecular entre os componentes externos do oligossacárido dos gangliosídeos na membrana nervosa e do lipo-oligossacárido (LOS) do agente patogénico. Adaptado de Asthana *et al.* (2015).

O mimetismo molecular bem como a infeção por agentes etiológicos específicos, encontram-se associados a distintas variantes do SGB em humanos, sugerindo que os antígenos alvo não se encontram igualmente distribuídos através do sistema nervoso, e que epítomos específicos estão associados a agentes infecciosos específicos. Exemplo disso são

o *Campylobacter jejuni* que contém um epítipo gangliosídeo que se assemelha aos gangliosídeos dos nervos periféricos GM1 e GD1b, e o Citomegalovírus aos gangliosídeos GM2 (Jacobs *et al.*, 1998; Ang *et al.*, 1999; Hughes *et al.*, 1999; Ang *et al.*, 2000; Bersudsky *et al.*, 2000; Willison & Yuki, 2002; Kaida *et al.*, 2007; van den Berg *et al.*, 2014).

Um largo espectro de Ac anti-gangliosídeos foi descrito em pacientes humanos com SGB: anti-GM1, anti-GM2, anti-GD1a, anti-GD1b, anti-GQ1b e Ac contra complexos gangliosídeos (Caudie *et al.*, 2002; Kaida *et al.*, 2007). Recentemente, Rupp e colaboradores (2013), demonstraram a presença de Ac anti-gangliosídeos GM2 no soro de uma grande percentagem de animais com PA, o que sugere que a doença nesta espécie é o equivalente ao SGB em humanos.

Tanto na PA em cães como no SGB em humanos, adicionalmente aos mecanismos humorais, também há evidências de respostas imunes mediadas por células no ataque ao SNP. A quebra inicial da barreira hemato-nervosa é, em parte, induzida pela libertação do interferão- γ (IFN- γ) pelos linfócitos T circulantes. O IFN- γ induz a expressão das moléculas de adesão nas células endoteliais e mononucleares, aumentando a capacidade da célula endotelial em fazer pinocitose, permitindo a passagem de mediadores inflamatórios, imunoglobulinas e leucócitos através da barreira hemato-nervosa, incluindo células CD4+ e CD8+. A interação das células auto-reativas CD4+ com a célula apresentadora de antígeno dentro do nervo induz a proliferação clonal de células B (ou linfócitos B), que por sua vez produz anti-gangliosídeos, anti-glicolípidos e Ac anti-proteína mielínica. Essas mesmas células T, via libertação do IFN- γ , recrutam macrófagos que tanto atacam a mielina e o axónio diretamente por fagocitose ou indiretamente causam lesão nos axónios mielinizados através da libertação de radicais livres de oxigénio e componentes complementares (Hartung *et al.*, 1993; Dalakas, 1996; Cudon, 2002a; Wang *et al.*, 2015b).

A nível histológico, as raízes ventrais e os nervos periféricos apresentam as alterações patológicas mais graves na PA, desenvolvendo graus variáveis de degeneração axonal, paranodal e desmielinização segmentar bem como acumulação de infiltrado inflamatório (Cummings & Haas, 1966; Cummings *et al.*, 1982; Shelton, 2008; McDonnell, 2012). O carácter do infiltrado de células inflamatórias varia conforme a duração dos sinais clínicos, onde cães com sinais peri-agudos apresentam primariamente neutrófilos e um pequeno número de células mononucleares, e estados crónicos da doença apresentam uma predominância de infiltrado de linfócitos, plasmócitos e macrófagos (Cudon, 2002a).

As raízes nervosas ventrais lombares e sagradas são normalmente mais gravemente envolvidas que as da região cervical e torácica (Cummings & Haas, 1966). As porções do nervo periférico distal encontram-se menos afetadas que as raízes nervosas ventrais (motoras) e, apesar de existir algum envolvimento das raízes dorsais este é invariavelmente

moderado quando comparado com as raízes nervosas motoras (Cummings *et al.*, 1982; Faissler *et al.*, 2010). A degeneração axonal parece ser a alteração histopatológica mais consistente e proeminente na PA em cães quando comparado com a Síndrome de Guillain-Barré, especialmente em cães com as formas mais graves da doença (Cummings *et al.*, 1982). Assim, este envolvimento axonal proeminente observado na PA sugere que esta doença se assemelha mais com a forma aguda axonal ou formas intermédias do SGB (Cuddon, 1998).

1.4.3 Sinais clínicos da polirradiculoneurite aguda

A PA encontra-se descrita em cães de diferentes idades e raças. Os animais afetados começam por apresentar sinais clínicos sete a 14 dias depois do contato com um guaxinim ou outro acontecimento antecedente, como por exemplo, recente vacinação ou episódio de infecção respiratória ou gastrointestinal, se presente. No período inicial da doença observa-se uma marcha forçada, rígida e de passada curta que progride rapidamente (dois a quatro dias) para uma tetraparesia ou tetraplegia flácida típica de lesão de NMI (Cummings *et al.*, 1982; Cuddon, 2002a; Shelton, 2008; Vaquero, 2015).

Tipicamente os sinais clínicos começam por afetar primeiro os membros pélvicos (MP) com uma rápida progressão cranial que acaba por afetar também os membros torácicos (MT). Porém, em situações ocasionais os sinais começam por se desenvolver inicialmente e mais gravemente nos MT (Cuddon, 2002a; Shelton, 2008; Vaquero, 2015).

A doença tem uma fase progressiva (período de progressão da doença até ao estagnar dos sinais clínicos) que dura em média cinco a dez dias, onde a taxa de progressão neurológica durante este período é variável. Alguns cães permanecem tetraparésicos ambulatorios, contudo outros têm uma rápida deterioração e desenvolvem uma tetraparesia não ambulatoria ou tetraplegia flácida com fraqueza cervical, incapazes de sustentar o peso da própria cabeça. Estes podem exibir uma paresia ou paralisia respiratória causada pelo envolvimento dos nervos intercostais e frénico. Os animais mais afetados exibem disфонia ou afonia como resultado do envolvimento dos NC glossofaríngeo (IX) e vago (X) e alguns podem apresentar paresia facial bilateral (devido à afeção do NC facial (VII)). Embora não haja perda sensorial, alguns animais demonstram hiperestesia à manipulação da coluna vertebral lombar e/ou membros. (Cuddon, 2002a; Olby, 2004; Dewey & Cerda-Gonzalez, 2008; Vaquero, 2015). Porém, encontra-se documentado o caso de um cão com diagnóstico histopatológico de polirradiculoneurite e ganglionite que apresentava síndrome de Horner e neuropatia do NC trigémio (V) (manifestada pela atrofia dos músculos da mastigação) (Panciera *et al.*, 2002).

Apesar da paresia ou paralisia grave que ocorre nesta neuropatia, a maior parte dos cães não apresentam alterações do estado mental nem das funções autonómicas (ex.: megaesófago). Os mesmos permanecem alerta e responsivos ao que os rodeia, mantendo o apetite e a capacidade em abanar a cauda, bem como a capacidade voluntária em urinar e

defecar. Ocasionalmente alguns cães durante os primeiros dias da progressão da doença não são capazes de urinar (de Lahunta & Glass, 2008b; Añor, 2014; Vaquero, 2015).

Ao exame neurológico o animal apresenta tetraparesia ou tetraplegia flácida com diminuição a ausência dos reflexos espinhais nos quatro membros, com exceção do reflexo perineal que se apresenta normal. Como esta doença afeta principalmente as raízes nervosas ventrais, a propriocepção, por norma, não se encontra afetada. Assim, quando é realizado no exame neurológico o posicionamento propriocetivo, os animais afetados tentam reposicionar os seus membros quando lhes é dado suporte e apoio suficiente para manter algum grau de função motora para efetuar a via eferente (ou motora). Todos os cães rapidamente desenvolvem também uma atrofia muscular neurogénica grave e generalizada (Cuddon, 2002a; Añor, 2014; Vaquero, 2015).

Após a fase progressiva da doença os sinais clínicos estabilizam e a maior parte dos animais recupera entre três a seis semanas. No entanto, encontram-se descritos períodos de recuperação mais prolongados, variando entre os três até aos seis meses (Hirschvogel *et al.*, 2012; Vaquero, 2015). Normalmente, quanto mais grave a apresentação clínica da doença, maior o tempo de recuperação. Foram também descritos vários episódios recorrentes de PA em cães que caçavam guaxinins, o que mostra evidências que os mesmos não apresentam imunidade contra esta doença (Cuddon, 2002a; Vaquero, 2015).

Tanto o *Toxoplasma gondii* e o *Neospora caninum* podem produzir uma polirradiculoneurite grave em cachorros, normalmente acompanhada de algum grau de miosite (Greene *et al.*, 1985; Dubey & Lindsay, 1996). Ambos os organismos causam tipicamente uma polirradiculoneurite em cães com idades inferior a três meses, afetando mais gravemente as raízes nervosas lombossagradas, especialmente as raízes ventrais. Os cães adultos também podem ser afetados por estes organismos, no entanto estes casos são muito pouco frequentes (Olby, 2004; Dewey & Cerda-Gonzalez, 2008). Os animais com PA associada estes a protozoários tipicamente desenvolvem uma paraparesia aguda com extensão rígida dos membros pélvicos. Os reflexos patelar e flexor encontram-se diminuídos a ausentes nos MP e pode ser evidente uma perda de massa muscular nesses membros, bem como o desenvolvimento de contraturas musculares. Os cães mantêm-se nociceptivos e, normalmente, têm dor localizada na coluna vertebral e à manipulação dos MP. Alguns animais têm uma progressão da doença mais fulminante, com um desenvolvimento rápido de tetraparesia/tetraplegia e insuficiência respiratória, estando presentes evidências que sugerem que o *Neospora caninum* pode ser o organismo responsável por esta forma fulminante da doença (Olby, 2004; Dewey & Cerda-Gonzalez, 2008; Deplazes, 2010; Dubey & Lappin, 2013).

1.4.3.1 Exame neurológico

O exame neurológico detalhado é importante na prática da clínica neurológica. Os principais objetivos desde exame consistem em confirmar que o problema é causado por uma lesão no sistema nervoso, localizar a lesão, avaliar a gravidade e extensão da lesão, determinar a causa ou o processo patológico envolvido e/ou se possível ambos, e estabelecer um prognóstico (Jaggy & Spiess, 2010; Lorenz *et al.*, 2010b). A avaliação inicial consiste na recolha da anamnese completa e realização do exame físico, seguindo-se a realização do exame neurológico (Braund & Sharp, 2003; Jaggy & Spiess, 2010; Parent, 2010). O exame neurológico é realizado detalhadamente, incluindo a avaliação do estado mental, postura e marcha, reações posturais, avaliação craniana (ou dos nervos cranianos), reflexos espinhais, palpação e avaliação sensorial (Braund & Sharp, 2003; Lorenz *et al.*, 2010b; Parent, 2010; Olby, 2013; Dewey *et al.*, 2015b).

Na avaliação do **estado mental**, é importante observar e fazer uma avaliação sobre o estado de consciência do animal, bem como a capacidade do animal em interagir com o ambiente. Encontram-se definidos quatro estados de consciência: alerta (o animal responde apropriadamente a estímulos externos), depressão (apresenta sonolência e/ou apesar de se encontrar consciente, está menos responsivo a estímulos externos), estupor (estado de inconsciência mas responde a estímulos, ex.: dolorosos) e coma (estado de inconsciência com ausência de resposta a estímulos externos, incluindo dolorosos) (Jaggy & Spiess, 2010; Garosi, 2012; 2013b; Dewey *et al.*, 2015b).

A **postura** define-se como a posição do corpo relativamente à gravidade e alterações da mesma podem ser observadas em animais com lesões neurológicas (Jaggy & Spiess, 2010; Garosi, 2012; Dewey *et al.*, 2015b). Exemplos extremos incluem a rigidez descerebrada, rigidez descerebelada, postura de *Schiff-Sherrington*, cifose, lordose, escoliose ou inclinação da cabeça (Braund & Sharp, 2003; Lorenz *et al.*, 2010b; Garosi, 2012; 2013b; Dewey *et al.*, 2015b).

Em cães o início do movimento voluntário tem origem no córtex motor do tronco cerebral (Braund & Sharp, 2003; Dewey *et al.*, 2015b) e requer a interação entre o neurónio motor superior e inferior, onde o NMS é responsável por estimular o NMI que induz a locomoção (Jaggy & Spiess, 2010; Garosi, 2012). Na avaliação da **marcha** deverá ser analisado se o animal se apresenta a claudicar, atáxico (diferenciando-se três tipos de ataxia: a proprioceptiva, vestibular e cerebelar), parésico ou plégico (Braund & Sharp, 2003; Jaggy & Spiess, 2010; Parent, 2010; Garosi, 2012; 2013b; Dewey *et al.*, 2015b). Ataxia é definida como uma descoordenação motora. O termo paresia define-se como fraqueza ou incapacidade em gerar movimento voluntário, o que envolve a presença de algum movimento voluntário, ao contrário do termo plegia onde há uma perda completa do mesmo. Quando afeta apenas os

membros pélvicos é denominado de paraparesia ou paraplegia e quando afeta os quatro membros tetraparesia ou tetraplegia. (Garosi, 2013b).

Quanto às **reações posturais**, as vias envolvidas neste teste são as mesmas que se encontram envolvidas na marcha, nomeadamente o sistema propriocetivo e motor. Os testes mais utilizados são o posicionamento propriocetivo, a reação de salto, o *placing*, o carrinho-de-mão, o hemi-andamento e o extensor postural (Braund & Sharp, 2003; Sharp & Wheeler, 2005; Jaggy & Spiess, 2010; Lorenz *et al.*, 2010b; Garosi, 2012; 2013b; Dewey *et al.*, 2015b).

A **avaliação craniana** ou dos **nervos cranianos** é uma parte muito importante do exame neurológico, especialmente quando há suspeita de doença intracraniana. Esta permite investigar a função dos nervos cranianos, que podem conter fibras aferentes (sensoriais) ou eferentes (motoras). Os testes utilizados são: o reflexo palpebral (piscar do olho provocado pelo toque na porção medial e lateral do canto do olho), o reflexo corneano (piscar do olhos e retração do globo ocular provocado pelo toque na córnea), o reflexo vestibulo-ocular (nistagmo fisiológico induzido pelo movimento da cabeça), a resposta de ameaça (piscar do olho provocado por gesto ameaçado), a resposta à estimulação da mucosa nasal (retirada da cabeça após o toque na mucosa nasal), o reflexo pupilar à luz (constrição pupilar após estímulo luminoso no olho) e o reflexo de deglutição (contração da faringe após a sua palpação) (Braund & Sharp, 2003; Sharp & Wheeler, 2005; Jaggy & Spiess, 2010; Lorenz *et al.*, 2010b; Garosi, 2012; 2013b; Dewey *et al.*, 2015b).

Os **reflexos espinhais** são realizados de modo a classificar a lesão como sendo NMS ou NMI, permitindo localizar a lesão em específicos segmentos espinhais ou nervos periféricos (Jaggy & Spiess, 2010; Garosi, 2012; 2013b). São avaliados no membro torácico o reflexo flexor (avalia a integridade dos segmentos espinhais C6 até T2), o reflexo extensor radial do carpo (segmentos C7 até T2) e o reflexo bíceps e o tríceps braquial (segmentos C6 até C8 e C7 até T1, respetivamente). No membro pélvico são avaliados o reflexo flexor (segmentos espinhais L4 até S2), o reflexo patelar (segmentos L4 até L6), o reflexo tibial cranial (segmentos L6 até S1) e o reflexo gastrocnémio (segmentos L7 até S1). O reflexo perineal também é executado avaliando a integridade dos segmentos S1 até Cd5, bem como o reflexo do músculo cutâneo do tronco onde se pinça a pele entre a segunda vértebra torácica e a quarta e quinta lombar, produzindo uma contração na pele adjacente. Este reflexo testa a integridade da inervação da musculatura subcutânea do tronco (de Lahunta & Glass, 2008a; Jaggy & Spiess, 2010; Lorenz *et al.*, 2010b; Parent, 2010; Garosi, 2013b; Dewey *et al.*, 2015b).

Alguns animais podem também apresentar alterações **sensoriais** apresentadas como hipoestesia (diminuição sensorial) ou hiperestesia (hipersensibilidade a um estímulo normal). Por fim, pode ser analisada a sensibilidade à dor se necessário, e pode ser realizada

a palpação de modo a detetar áreas de dor ou de movimento limitado (Braund & Sharp, 2003; de Lahunta & Glass, 2008a; Jaggy & Spiess, 2010; Lorenz *et al.*, 2010b; Garosi, 2012; 2013b; Dewey *et al.*, 2015b).

1.4.4 Diagnósticos diferenciais da polirradiculoneurite aguda

O aspeto mais importante no diagnóstico da PA é a capacidade de a diferenciar clinicamente das outras três maiores causas de tetraparesia/ tetraplegia aguda progressiva de NMI: o botulismo, a paralisia da carraça e a *Miastenia gravis* aguda fulminante (Cuddon, 2002a; Troxel, 2007; Añor, 2014; Vaquero, 2015). A Tabela 4 (ver Anexos) resume as principais características destas doenças. Outras causas menos comuns incluem a doença da deservação distal (DDD), a síndrome intermediária ou a neuropatia retardada induzida por organofosforados associada à intoxicação por organofosforados (OF), o envenenamento por cobra-coral, intoxicação por alga verde-azul, envenenamento causado pela aranha viúva-negra (fase final do envenenamento) e outras intoxicações raras, como por exemplo por lasalocida (agente antibacteriano e coccidiostático) e pela tetrodotoxina (Griffiths & Duncan, 1979; Hopper *et al.*, 2002; Espino *et al.*, 2003; Segev *et al.*, 2004; Karalliedde *et al.*, 2006; Peterson, 2006a; b; Perez *et al.*, 2012; Pittman *et al.*, 2012; Añor, 2014; Vaquero, 2015).

Quanto às doenças que causam um quadro clínico de tetraparesia de NMI crónica progressiva, há a referir as endocrinopatias (Diabetes *mellitus*, hipotireoidismo e hiperadrenocorticismismo, síndromes paraneoplásicas (insulinoma, linfossarcoma, adenocarcinomas, carcinomas e sarcomas), toxinas e fármacos (cisplastina, vincristina e vinblastina), infeções (por *Neospora caninum* ou por *Toxoplasma gondii*), doenças imunomediadas (Lúpus eritematoso sistémico) e causas idiopáticas (degeneração axonal crónica) (Cuddon, 2002a; Troxel, 2007; Añor, 2014). Apesar de normalmente se apresentarem de forma crónica progressiva, pode ocorrer uma exacerbação aguda (Añor, 2014). Não são de descartar, também, os agentes etiológicos de PA referidos anteriormente, tais como a *Erlichia canis*, a *Borrelia burgdorferi*, a *Leishmania infantum*, o *Hepatozoon canis*, o *Campylobacter jejuni* e o vírus da esgana (Cummings *et al.*, 1988; Wouda *et al.*, 1993; Ruehlmann *et al.*, 1995; Paciello *et al.*, 2009; Holt *et al.*, 2011; Vaquero, 2015).

1.4.4.1 Botulismo

O botulismo é uma doença neuromuscular que resulta da intoxicação causada pela neurotoxina produzida, mais comumente, pelo *Clostridium botulinum* (Bruchim *et al.*, 2006; Penderis, 2012; Barsanti, 2013; Popoff, 2014). Esta doença causada pela ingestão da toxina encontra-se regularmente associada à ingestão de carne crua, estragada ou putrefacta (Kalluri *et al.*, 2003; Penderis, 2008; Penderis, 2012; Barsanti, 2013). A toxina é absorvida pelo intestino e transportada pelo sangue e músculos, inibindo a libertação da acetilcolina na

junção neuromuscular, resultando numa paralisia de NMI flácida e generalizada com disfunção autonómica (simpática e parassimpática) (Humeau *et al.*, 2000; Kalluri *et al.*, 2003; Penderis, 2008; Penderis, 2012; Barsanti, 2013). Os cães afetados recuperam espontaneamente em 14 a 24 dias (Añor, 2014).

1.4.4.2 Paralisia da carraça

A paralisia da carraça é caracterizada por uma paralisia de NMI flácida e progressiva em cães após a exposição à neurotoxina presente na saliva de carraças adultas (Malik & Farrow, 1991; Shelton, 2002; Edlow & McGillicuddy, 2008; Penderis, 2008). Esta reduz a libertação de acetilcolina da terminação nervosa pré-sináptica da junção neuromuscular terminal (Cooper & Spence, 1976; Edlow & McGillicuddy, 2008). A doença encontra-se, principalmente, descrita na América do Norte (*Dermacentor andersoni* e o *Dermacentor variabilis*) (Edlow & McGillicuddy, 2008) e Austrália (*Ixodes holocyclus*) (Malik & Farrow, 1991; Beveridge *et al.*, 2004; Jackson *et al.*, 2007; Edlow & McGillicuddy, 2008), no entanto já foram observados casos na Europa associado ao *Rhipicephalus sanguineus* (Otranto *et al.*, 2012). Os cães afetados começam por apresentar sinais clínicos cinco a nove dias após a fixação da carraça (Edlow & McGillicuddy, 2008; Pittman *et al.*, 2012). Após a remoção do parasita os animais recuperam rapidamente (horas a alguns dias) na forma Americana, mas na forma Australiana os sinais clínicos tendem normalmente a progredir após a remoção da carraça, sendo por vezes necessário a administração do soro antitoxina (Penderis, 2008).

1.4.4.3 Miastenia gravis aguda fulminante

A *miastenia gravis* (MG) adquirida é uma doença imunomediada da junção neuromuscular (Shelton, 2002; Penderis, 2008). Encontram-se descritas três formas clínicas associadas à MG adquirida em cães: a focal, a generalizada e a aguda fulminante. A referida como MG aguda fulminante é uma forma incomum que se apresenta pelo aparecimento rápido, agudo e progressivo de fraqueza muscular apendicular que não melhora após repouso (Shelton, 2002; Penderis, 2008; Faissler *et al.*, 2010). O seu prognóstico é muito reservado devido à rápida progressão dos sinais clínicos (Dewey *et al.*, 1997; King & Vite, 1998).

1.4.4.4 Doença da deservação distal

A doença da deservação distal é uma neuropatia de etiologia desconhecida e encontra-se descrita em várias raças de cães em Inglaterra. Alguns animais apresentam uma fraqueza rápida e progressiva (até uma semana), já outros apresentam uma progressão da doença durante um mês (Griffiths & Duncan, 1979). A maior parte dos sinais clínicos neurológicos são idênticos à PA (Griffiths & Duncan, 1979; Vaquero, 2015). Contudo, e opondo-se à PA, a fase progressiva da doença tem tendência a ser mais prolongada e as alterações histopatológicas observam-se nos ramos distais dos nervos motores,

apresentando também desmielinização paranodal (Griffiths & Duncan, 1979; Duncan, 1980). É desconhecido um tratamento específico para esta neuropatia, todavia a mesma tende a regredir espontaneamente e uma completa recuperação ocorre entre os quatro a seis meses (Cuddon, 2002a).

1.4.4.5 Intoxicação por organofosforados

A intoxicação por organofosforados apresenta alterações clínicas colinérgicas agudas, estando associados três síndromes a esta toxicidade: toxicidade aguda, a síndrome intermédio e a neuropatia retardada induzida por OF (Blodgett, 2001; Hopper *et al.*, 2002; Pittman *et al.*, 2012). A síndrome intermédio desenvolve-se sete a noventa e seis horas após a toxicidade aguda e manifesta-se através de sinais clínicos graves de fraqueza neuromuscular, afetando particularmente a metade cranial do corpo, com ventroflexão cervical, fraqueza dos MT, depressão respiratória e com possível ocorrência de défices nos nervos cranianos (Wadia *et al.*, 1974; Senanayake & Karalliedde, 1987; He *et al.*, 1998; Hopper *et al.*, 2002; Pittman *et al.*, 2012). A neuropatia retardada por OF é reportada como uma polineuropatia que se desenvolve várias semanas depois da intoxicação aguda ou depois de vários meses de exposição a pequenas doses de OF, apresentando sinais clínicos que incluem fraqueza, ataxia e défices proprioceptivos principalmente nos membros pélvicos (Blodgett, 2001; Pittman *et al.*, 2012). Ambas não têm tratamento específico e o prognóstico varia entre bom a reservado, dependendo da apresentação clínica (Pittman *et al.*, 2012).

1.4.4.6 Envenenamento causado por cobras-coral

As cobras-coral incluem várias subespécies que se encontram presentes na América do Norte e libertam uma neurotoxina através da mordida que causa um bloqueio pós-sináptico na junção neuromuscular. O início do quadro clínico pode desenvolver-se imediatamente ou pode ir até às 18 horas, apresentando fasciculações musculares, espasmos faríngeos, ptose, hipersalivação, vômitos, fraqueza e hiporreflexia generalizada, tetraparesia ou tetraplegia e paralisia respiratória, consoante o tempo decorrido após o envenenamento (Peterson, 2006b; Perez *et al.*, 2012; Pittman *et al.*, 2012).

1.4.4.7 Intoxicação causada por algas verde-azul

As algas verde-azul ou cianobactérias encontram-se presentes em ambientes aquáticos e podem produzir quatro tipos de toxinas (DeVries *et al.*, 1993; Hoff *et al.*, 2007; Backer *et al.*, 2013). Todas as neurotoxinas interferem com a transmissão de sinal entre neurónios ou através da junção neuromuscular, originando uma paralisia muscular rápida e generalizada ou em casos mais graves em falha respiratória. Outros sinais clínicos associados a esta intoxicação incluem vômitos, hematemeses, hipersalivação, letargia, ataxia,

hiperestesia, tremores, ataques epilépticos, dispneia, cianose e coma (Hoff *et al.*, 2007; Wood *et al.*, 2007; Bláha *et al.*, 2009; Elford *et al.*, 2012; Simola *et al.*, 2012).

1.4.4.8 Envenenamento causado pela toxina da aranha viúva-negra

A aranha viúva-negra (gênero *Latrodectus*) encontra-se predominantemente na América do Norte. Em cães, a α -iatrotoxina transmitida pela picada, provoca graves sinais clínicos que são, geralmente, observados entre oito horas após o envenenamento e apresentam-se com dor muscular progressiva, fasciculações musculares, rigidez abdominal, hipertensão, taquicardia, ataques epilépticos e paralisia. Quanto à paralisia, normalmente, só são observados sinais de déficit motor após dez a vinte horas da exposição ao veneno (Rauber, 1983; Knipper *et al.*, 1986; Peterson, 2006a; Pittman *et al.*, 2012). O prognóstico é reservado e os sinais clínicos podem persistir durante três a sete dias. A recuperação total em casos mais graves pode demorar semanas (Pittman *et al.*, 2012).

1.4.4.9 Toxicidade causada por lasalocida

A lasalocida é um antibiótico ionóforo usado na prevenção da coccidiose em galinhas e perus e como fator de crescimento em ruminantes. Encontram-se documentados casos de toxicidade por este agente em cães com quadro de tetraparesia de NMI rápida, salivação e dispneia, podendo também manifestar hipertermia, hiperestesia, disfonia e anisocoria. Os sinais clínicos desenvolvem-se 12 horas após a ingestão de alimento com este tóxico, encontrando-se reportados casos sintomáticos dois a três dias depois. Os casos documentados foram sujeitos a tratamento de suporte e os que sobreviveram à fase aguda recuperaram entre um a quatro dias após o aparecimento dos sinais (Segev *et al.*, 2004; Rhoden, 2010).

1.4.4.10 Toxicidade causada pela tetrodotoxina

A tetrodotoxina é encontrada em peixes da família *Tetraodontidae*, conhecidos pelas espécies peixe-balão, que produzem a toxina e intoxicam animais através da ingestão do próprio peixe. Esta causa uma paralisia de NMI generalizada, paralisia facial, hipoventilação ou mesmo paralisia respiratória, vasodilatação e hipotensão. O início dos sinais clínicos podem variar entre dez minutos a uma hora após a ingestão da toxina (Pittman *et al.*, 2012; Simpson, 2012; Motarjemi, 2013; Bane *et al.*, 2014). A maior parte dos animais recuperam entre dois a três dias e o prognóstico é mais reservado caso se desenvolva uma paralisia respiratória (Pittman *et al.*, 2012).

1.4.5 Diagnóstico da polirradiculoneurite aguda

Uma anamnese detalhada é importante na identificação de doenças de NMI e pode muitas vezes fornecer informações sobre possíveis diagnósticos diferenciais (Cuddon, 2002a;

Glass & Kent, 2002). O mesmo se aplica a um exame físico completo, seguido de um exame neurológico detalhado (Glass & Kent, 2002). As análises laboratoriais, compreendendo hemograma, bioquímica sérica (incluindo a creatina cinase (CK)) e análise de urina, revelam-se bastante importantes em descartar também as doenças sistêmicas referidas anteriormente como causa de tetraparesia de NMI crônica progressiva (Cuddon, 2002a; Herrtage, 2009; Jones & Shiel, 2009). Caso os resultados sejam inconclusivos, o próximo passo é a realização de radiografias torácicas (presença de megaesôfago ou pneumonia por aspiração) e abdominais, bem como de ecografia abdominal (polineuropatia paraneoplásica). A etapa final envolve a realização de estudos electromiográficos, colheita de LCR e/ou análise histopatológica de músculo ou de nervo (Glass & Kent, 2002; Fox & Jones, 2009; Jones & Shiel, 2009).

A PA idiopática não apresenta alterações significativas no que toca às análises laboratoriais (hemograma, bioquímicas séricas e análise de urina), avaliação radiográfica torácica e ecográfica abdominal. Alguns cães podem apresentar um aumento da concentração sérica de IgG (Cuddon, 1990; Cuddon, 2002a; Añor, 2014; Vaquero, 2015).

Apesar de em Medicina Veterinária a imagiologia avançada (ex.: ressonância magnética (RM)) não estarem indicadas no diagnóstico de PA, no SGB em humanos a RM à coluna vertebral encontra-se indicada como meio de diagnóstico complementar que permite descartar outras possíveis causas de lesão (ex.: poliomielite, mielite transversa aguda, compressão da medula espinhal), ajudando a confirmar o seu diagnóstico (Byun *et al.*, 1998; Alkan *et al.*, 2009; Zhang *et al.*, 2010). As alterações evidentes que podem ser observadas são uma intensificação pós-contraste e, por vezes, espessamento das raízes nervosas espinhais, especialmente no cone medular e na cauda equina, não existindo alterações nas imagens pré-contraste (Byun *et al.*, 1998; Alkan *et al.*, 2009; Mulkey *et al.*, 2010; Zhang *et al.*, 2010). Esta intensificação pós-contraste das raízes nervosas ocorre quando a inflamação provoca a quebra da barreira hemato-nervosa (Mulkey *et al.*, 2010).

Os exames eletrofisiológicos mais utilizados em Medicina Veterinária são a eletromiografia (EMG) e os estudos de condução nervosa (de Lahunta *et al.*, 2014b). Estas técnicas requerem equipamento dispendioso, treino e experiência para uma correta interpretação dos resultados (Lorenz *et al.*, 2010a).

O estudo da condução nervosa periférica é o estudo dos potenciais de ação dos nervos periféricos e é utilizada quando há suspeita de uma doença nestes mesmos nervos ou na junção neuromuscular (Feitosa & Ushikoshi, 2001; Daube & Rubin, 2012), avaliando o componente motor, sensorial e em alguns casos dos nervos cranianos. A condução nervosa motora pode ser facilmente obtida através da estimulação dos nervos motores com estímulos supramáximos em dois ou mais pontos ao longo do trajeto do nervo, registando o seu

potencial de ação no músculo distal innervado pelo nervo estimulado (Srenk *et al.*, 2010; Daube & Rubin, 2012; Kimura, 2013b).

1.4.5.1 Eletromiografia

A EMG mede e estuda a atividade elétrica espontânea e voluntária de um músculo utilizando elétrodos (Luca, 1997; Targett, 2004; Kimura, 2013c) e é um método não-invasivo de diagnóstico de doenças neuromusculares (Holliday, 1992). A atividade elétrica origina-se quando é inserido o eletrodo, por meio de estimulação mecânica que leva à despolarização do músculo, e a duração e amplitude do potencial na unidade motora pode ser usado para avaliar a integridade da mesma. Um músculo normal em repouso geralmente encontra-se eletricamente inativo (van Nes, 1986; Targett, 2004; Srenk *et al.*, 2010).

Em condições patológicas, diferentes formas de atividade elétrica espontânea podem ser observadas seguida de despolarização espontânea, que progride ao longo das membranas do músculo. Esta atividade espontânea pode ser registrada como diferentes tipos de curvas de ondas (Cuddon, 2002b; Targett, 2004), encontrando-se definidos quatro padrões de atividade espontânea anormal na EMG: os potenciais de fibrilação, as ondas agudas positivas, as descargas repetitivas complexas e os potenciais miotônicos (Kimura, 2013c; Dewey *et al.*, 2015a). A presença de potenciais de fibrilação é altamente sugestiva de doença de NMI indicando, na maior parte dos casos, uma deservação parcial ou completa (Griffiths & Duncan, 1978; Feitosa & Ushikoshi, 2001; Kimura, 2013c). Os potenciais de fibrilação e as ondas agudas positivas podem ocorrer em deservenções, polimiosite, distrofia muscular ou outras miopatias (Griffiths & Duncan, 1978; Kimura, 2013c). As descargas repetitivas complexas encontram-se mais frequentemente associadas a deservação crônica, sendo também observadas em algumas miopatias metabólicas tais como hiperadrenocorticismismo (Srenk *et al.*, 2010). Os potenciais miotônicos são descargas repetitivas independentes de uma miofibra lesionada (van Nes, 1986; Srenk *et al.*, 2010; Kimura, 2013a) e são características da miotonia congênita (Kimura, 2013a).

A EMG apesar de limitada em alguns fatores (Dyck, 1990) é clinicamente útil na distinção entre atrofia muscular por deservação e atrofia muscular por desuso, apresentando também um alto grau de sensibilidade no que toca a identificar perda axonal nos nervos periféricos e pequenas irregularidades (quando apenas 5% do número total de axônios se encontra afetado) (Cuddon, 1998).

1.4.5.2 Estudo da condução nervosa motora

Os nervos que regularmente se avaliam nestes estudos no MT são o nervo radial, o nervo ulnar e, menos frequentemente, o nervo mediano. No MP são o nervo tibial e o nervo peroneal (van Nes, 1986; Srenk *et al.*, 2010). Quando o eletrodo estimulador é ativado, as

diferenças de potenciais são amplificadas e, simultaneamente, processadas. Obtém-se inicialmente um artefacto de choque, seguido de um período de latência e, por fim, um potencial de ação muscular composto (PAMC) (Feitosa & Ushikoshi, 2001; Daube & Rubin, 2012; Kimura, 2013c). Para além do período de latência, analisam-se também a amplitude e a duração das respostas (Feitosa & Ushikoshi, 2001). A velocidade de condução nervosa motora (VCNM) não é constante ao longo de todo o nervo, uma vez que o estímulo se perde à medida que atinge a porção distal. O tempo decorrido entre o estímulo do nervo e o potencial de ação é o tempo de condução ou tempo de latência. A diferença entre os dois tempos obtidos é o tempo gasto para o impulso percorrer a distância entre os dois pontos estimulados (Feitosa & Ushikoshi, 2001; Daube & Rubin, 2012; Kimura, 2013c).

Através da estimulação repetitiva de um nervo, podem-se obter várias respostas contráteis cujas ondas são identificadas pelas letras M, F e H. As ondas F não são registadas quando há lesão da raiz ventral, ao contrário das observadas numa lesão grave das raízes dorsais. Alterações nas ondas F e H, tais como as observadas em neuropatias proximais (ex.: polirradiculoneurite), frequentemente ocorrem muito antes de outras alterações observadas na EMG ou em estudos de velocidade de condução nervosa (Cuddon, 2002b; Srenk *et al.*, 2010; Dewey *et al.*, 2015a). A medição da VCNM é o reflexo do grau de mielinização dos axónios condutores mais rápidos, onde normalmente a desmielinização tem maior probabilidade em causar VCNM mais lentas que as perdas axonais. Pequenas amplitudes das ondas M ou ondas M polifásicas são indicadores de neuropatias ou miopatias (Srenk *et al.*, 2010; Dewey *et al.*, 2015a).

1.4.5.3 Estudo da condução nervosa sensorial

Os estudos da condução nervosa sensorial avaliam a função dos nervos periféricos sensoriais e mistos. Como o potencial de ação sensorial (PAS) é registado diretamente do nervo, apenas é necessário um local de estimulação e um de gravação para o cálculo de velocidades de condução (Dewey *et al.*, 2015a).

A velocidade de condução nervosa sensorial (VCNS) mostra-se clinicamente útil na avaliação de neuropatias periféricas e lesões nos nervos periféricos, no entanto as amplitudes do PAS podem variar entre animais e até entre locais, no mesmo animal, apresentando assim um valor diagnóstico limitado (Cuddon, 2002b; Dewey *et al.*, 2015a).

1.4.5.4 Alterações eletrofisiológicas na polirradiculoneurite aguda

O estudo eletrofisiológico deve ser realizado em animais com suspeita de polineuropatia periférica uma vez que alguns achados eletromiográficos são indicadores de PA, especialmente se a investigação for realizada entre quatro a sete dias depois do início do quadro neurológico (Cuddon, 2002a; McDonnell, 2012; Vaquero, 2015). A EMG revela

potenciais de deservação (potenciais de fibrilação e ondas agudas positivas) em 100 % dos cães afetados. Os estudos de condução nervosa motora demonstram uma amplitude do PAMC gravemente diminuída (em 75 a 100% dos cães afetados) e uma dispersão temporal aumentada, porém a VCNM permanece com valores normais ou ligeiramente aumentados. A latência mínima da onda F encontra-se prolongada, a razão da onda F aumentada e a amplitude da onda F diminuída. Em casos mais graves, a onda F pode encontrar-se ausente (Cuddon, 1994; 1998; Olby, 2004; Faissler *et al.*, 2010; McDonnell, 2012; Dewey & Talarico, 2015a; Vaquero, 2015). Os estudos da condução nervosa sensorial apresentam-se sem alterações ou podem revelar uma diminuição moderada da amplitude do PAS, sem dispersão temporal (Cuddon, 1998; Vaquero, 2015).

Todas estas alterações eletrofisiológicas suportam as alterações histopatológicas indicadores de PA e apontam para uma axonopatia motora que afeta os nervos periféricos em todo o seu comprimento mas de forma mais grave na porção proximal dos nervos motores, raízes ventrais ou ambos. Adicionalmente, a latência e rácio prolongado da onda F indica que existe também desmielinização nas raízes ventrais e porções proximais dos nervos motores (Cuddon, 1994; 1998; Vaquero, 2015). Considerando que a VCNM reflete primariamente a integridade da mielina e não o número de neurónios funcionais de um nervo periférico, os valores normais ou ligeiramente aumentados da mesma são justificáveis. Os animais afetados normalmente não apresentam axónios funcionais suficientes para se tornarem ambulatorios, mas os restantes apresentam uma mielinização normal (Dewey & Talarico, 2015a).

1.4.5.5 Análise de líquido cefalorraquidiano

O líquido cefalorraquidiano é o líquido encontrado no encéfalo e na medula espinal no espaço subaracnoide e é produzido principalmente pelo plexo coróide dos ventrículos laterais, terceiro e quarto ventrículo, mas também pelos capilares cerebrais, células parenquimatosas e endoteliais. No cão a sua colheita pode ser realizada na cisterna cerebelomedular (ou cisterna magna) ou no espaço subaracnoide lombar, entre a quinta e sexta vértebra lombar, através do auxílio de uma agulha espinal (Thomson *et al.*, 1990; Wamsley & Alleman, 2004; Wood *et al.*, 2012; de Lahunta *et al.*, 2014a; Dewey *et al.*, 2015a). O LCR apresenta normalmente um baixo conteúdo proteico e uma baixa contagem de células nucleadas (inferior a cinco células por microlitro) (Wamsley & Alleman, 2004; Wood *et al.*, 2012; de Lahunta *et al.*, 2014a; Dewey *et al.*, 2015a). A dissociação albumino-citológica é o termo utilizado para descrever aumentos na concentração micro-proteica com contagem leucocitária normal, ocorrendo devido a doenças que causam uma produção subaracnoídea de proteína, obstruindo o fluxo de LCR e permitindo uma acumulação de proteínas, ou que danificam a barreira hemato-nervosa o suficiente para permitir a entrada de proteína de sangue periférico no SNC (Wamsley & Alleman, 2004; Wood *et al.*, 2012; Dewey *et al.*, 2015a).

A análise de LCR lombar de cães com PA revela um aumento do conteúdo proteico com contagem leucocitária normal (Cummings *et al.*, 1982; Cuddon, 1990; Cuddon, 1994; Faissler *et al.*, 2010; McDonnell, 2012; Dewey & Talarico, 2015a), no entanto pode existir um atraso no desenvolvimento desta alteração (Cummings *et al.*, 1982; Cuddon, 1990; Cuddon, 1994), referindo Cuddon (2002a) que observou casos de PA onde o LCR lombar se apresentava entre os valores normais nos primeiros dias após o desenvolvimento da doença. Esta alteração também é observada em pacientes com SGB, onde o aumento da proteína no LCR lombar representa uma dissociação albumino-citológica secundária a uma quebra na barreira hemato-nervosa na porção subaracnoide das raízes nervosas ventrais afetadas (Vaquero, 2015). Em pacientes com SGB as concentrações proteicas no LCR são geralmente normais durante a primeira semana, aumentando em mais de 90% dos pacientes no final da segunda semana da doença (van der Meche & van Doorn, 1995; van Doorn *et al.*, 2008; Fokke *et al.*, 2014). A análise de LCR colhido da cisterna magna não apresenta alterações proteicas na maior parte dos cães com PA e a contagem de células encontra-se geralmente entre os valores normais (Cuddon, 2002a; Añor, 2014).

1.4.5.6 Análise histopatológica de músculo e de nervo

A análise histopatológica de músculo e de nervo é essencial ao diagnóstico uma vez que permite a análise de componentes específicos que permitem a definição e classificação dos processos patológicos instalados (Dickinson & LeCouteur, 2002). O músculo e nervo selecionado para a biópsia deve ser aquele que se encontra afetado pela doença, e a sua escolha deve ser guiada através da sua avaliação clínica e eletrofisiológica. Os nervos peroneal, tibial e o ulnar são nervos comumente utilizados (Dickinson & LeCouteur, 2002; Long & Anderson, 2004).

A biópsia de nervo periférico ou de raiz nervosa pode apresentar informações que podem ajudar a chegar ao diagnóstico definitivo (Cummings *et al.*, 1982; Olby, 2004). As alterações histológicas incluem a presença de infiltrado leucocitário de composição e intensidade variável (mais proeminente nas raízes nervosas ventrais e nervos espinhais), a desmielinização segmentar com preservação do axónio e a degeneração concomitante dos axónios e mielina (Cummings & Haas, 1966; Cummings *et al.*, 1982; Northington & Brown, 1982). No entanto, as biópsias de nervo periférico podem não apresentar alterações patológicas (Hirschvogel *et al.*, 2012). A biópsia de músculo revela, normalmente, alterações características de deservação, tais como atrofia das miofibras e o agrupamento por tipo de fibra, sendo esta última característica de deservação seguida de reinervação (Dickinson & LeCouteur, 2002; Valentine & McGavin, 2013).

1.4.5.7 Outros exames laboratoriais

Conforme a suspeita etiológica deverá ser feita uma investigação laboratorial adequada, como no caso de suspeita de intoxicação por organofosforados (aumento dos níveis de colinesterase plasmática) ou de MG (títulos de anticorpos anti-recetores de acetilcolina aumentados) (Cuddon, 2002a; Wamsley & Alleman, 2004; Herrtage, 2009; Jones & Shiel, 2009).

Em casos com suspeita de contato com a saliva do Guaxinim, pode ser realizado o teste ELISA (do inglês *enzyme-linked immunosorbent assay*) que utiliza a saliva de guaxinim como antigénio, apresentando uma elevada sensibilidade e especificidade em detetar anticorpos circulantes contra a saliva do guaxinim em cães com a PCH. Estes cães demonstram resultados moderados a fortemente positivos a este teste, enquanto que animais com sinais clínicos de PA mas sem contato precedente com guaxinins não demonstram anticorpos circulantes contra a saliva de guaxinim. A maioria dos cães com uma resposta positiva inicial ao teste ELISA continua a manifestar um significativo, mas baixo, nível de anticorpos durante a fase crónica da doença e continua a apresentar anticorpos circulantes detetáveis mesmo após a recuperação completa. Isto implica que exista uma sensibilidade persistente em cães com a Paralisia do Coonhound à saliva do guaxinim, fator este que suporta a eventualidade de este ser um possível fator para a ocorrência de casos reincidentes em alguns cães (Cuddon, 1990; Cuddon, 1994).

Em cães com PA, a presença de anticorpos circulantes anti-GM2 no soro usando *combinational glycoarrays* demonstrou uma sensibilidade diagnóstica de 60% e especificidade de 97% (Rupp *et al.*, 2013).

1.4.6 Tratamento da polirradiculoneurite aguda

Não existe tratamento específico para esta doença. O tratamento glucocorticoide não se revela eficaz, no entanto o uso pioneiro da imunoglobulina humana intravenosa (IgIV) em cães tem-se mostrado um potencial tratamento alternativo a esta doença (Hirschvogel *et al.*, 2012; Vaquero, 2015).

Caso não seja possível efetuar a terapêutica com IgIV, o tratamento encontra-se restringido ao tratamento de suporte e sintomático, reabilitação física e uma correta nutrição. Os animais afetados devem ser mantidos em superfícies moles de modo a evitar o desenvolvimento de úlceras de decúbito, devem ser alimentados em posição esternal até serem capazes de se suportarem e devem ser realizados exercícios de movimento passivo e massagens nos quatro membros pelo menos quatro vezes por dia de modo a manter a massa muscular e tentar retardar a atrofia muscular (Olby, 2013; de Lahunta *et al.*, 2014b; Vaquero, 2015).

A prioridade de qualquer animal com um quadro grave de tetraparesia não ambulatória de lesão de NMI, independentemente da causa, deverá ser a avaliação respiratória (Añor, 2014). Estes deverão ser monitorizados com especial atenção à função respiratória, nomeadamente durante a fase progressiva da doença (Sherman *et al.*, 2013; Vaquero, 2015). Caso se suspeite de hipoventilação (aumento do esforço e frequência respiratória), deverá ser ponderada a oxigenoterapia e realização da medição de gases sanguíneos arteriais. Se a pressão parcial de dióxido de carbono (P_{CO_2}) for superior a 45 milímetro de mercúrio (mm Hg), deverá ser iniciada a ventilação mecânica assistida (Rutter *et al.*, 2011; Sherman *et al.*, 2013).

Rutter e colaboradores (2011), referem que cães com doença de NMI e que necessitaram de ventilação mecânica assistida, apresentam uma alta taxa de complicações iatrogénicas (pneumonia, pneumotórax) e eutanásia. Após a estabilização dos sinais clínicos e confirmação inicial do diagnóstico da doença, pode ser dada alta médica desde que sejam garantidos cuidados continuados até o animal recuperar a função motora ambulatória (Cuddon, 2002a; Vaquero, 2015). É importante reavaliar os doentes, pelo menos, a cada duas semanas e realizar periodicamente uma análise de urina de modo a descartar cistite em animais não ambulatórios crónicos (Vaquero, 2015).

1.4.6.1 Tratamento com glucocorticoide

Apesar de ser uma doença imunomediada, o tratamento glucocorticoide não se apresenta efetivo em cães (Vaquero, 2015). Estudos realizados em pacientes humanos mostram que os esteróides não são efetivos no tratamento do SGB (Hughes *et al.*, 1978; Hughes & van Der Meche, 2000; Hughes *et al.*, 2003; Hughes & van Doorn, 2012) e que o tratamento glucocorticoide prolongado pode, em alguns casos, atrasar a recuperação (van Koningsveld *et al.*, 2004; Hughes & van Doorn, 2012).

O mecanismo de ação dos glucocorticoide no SGB é desconhecido, no entanto possibilidades teóricas afirmam que os mesmos adversamente afetam o processo de recuperação através da inibição da remoção dos detritos de mielina realizada pelos macrófagos, atrasando a remielinização ou agravando a lesão das fibras musculares desenhervadas. Esta terapêutica pode também agir inibindo a inflamação, levando a uma diminuição da pressão endoneural e edema, causando isquémia nos troncos nervosos (Rich *et al.*, 1998; Rich & Pinter, 2001; van Koningsveld *et al.*, 2004). É possível que uma terapêutica inicial com glucocorticoide ajude a diminuir a inflamação e que mais tarde este mesmo tratamento seja prejudicial, uma vez que inibe a remoção dos detritos da mielina ou outros mecanismos de reparo (Hughes & van Doorn, 2012).

1.4.6.2 Imunoglobulina humana intravenosa

Em pacientes com o SGB, o tratamento com plasmaferese e altas doses de IgIV resulta numa rápida taxa de recuperação com tempos mais curtos de recuperação da mobilidade ambulatoria sem ajuda e uma necessidade menos frequente em utilizar a ventilação mecânica assistida (Raphael *et al.*, 2002; Hughes *et al.*, 2007; Hughes *et al.*, 2012). Ambos os tratamentos foram avaliados em estudos clínicos tendo-se concluído que o tratamento com IgIV é tão efetivo como a plasmaferese (van der Meche & Schmitz, 1992; Raphael *et al.*, 2002; Nobile-Orazio & Terenghi, 2005; Hughes *et al.*, 2007; Hughes *et al.*, 2012), definindo o tratamento com IgIV o eleito em Humanos devido à sua facilidade de administração e menor probabilidade em provocar complicações (Nobile-Orazio & Terenghi, 2005; Hughes *et al.*, 2012). Esta terapêutica é habitualmente indicada em pacientes gravemente afetados (não ambulatorios) e o início da mesma é preferencialmente entre as duas primeiras semanas após o aparecimento dos sinais clínicos (1985; Hughes *et al.*, 2007; Raphael *et al.*, 2012).

No SGB, o tratamento com plasmaferese ou IgIV reduz a taxa de mortalidade da doença para 5% (Cosi & Versino, 2006; Douglas & Winer, 2006). Encontram-se documentados períodos de recuperação com uma média de 51, 55 e 65 dias em pacientes Humanos que receberam tratamento com IgIV, e uma média de 85 a 111 dias em adultos que apenas receberam tratamento de suporte (Raphael *et al.*, 2002; Hughes *et al.*, 2006; Hughes *et al.*, 2010).

Um estudo clínico piloto em 30 cães revelou que o tratamento com IgIV em 16 cães com PA idiopática tende para diminuir o tempo de recuperação (média de 27,5 dias) quando comparado com o grupo controlo (14 cães sem tratamento com IgIV, média de 75,5 dias). Em dois cães foi observada hematúria e choque anafilático. A dose utilizada foi de 0,5 g/Kg/dia, durante três dias consecutivos (Hirschvogel *et al.*, 2012). Vaquero (2015) refere também várias doses de IgIV: 1 g/Kg/ dia durante dois dias consecutivos, 0,5 g/Kg/ dia durante três dias consecutivos ou 0,4 g/Kg/dia durante cinco dias consecutivos.

A alta especificidade e longa meia-vida dos Ac IgG conferem um enorme potencial terapêutico e na forma de IgIV (Anthony *et al.*, 2012). Existem vários tipos de recetores Fc que se encontram classificados com base no tipo de Ac que reconhecem (ex.: recetor Fc-gamma (FcγR)). O recetor Fc é definido como uma proteína encontrada na superfície de células (ex.: *natural killer*, macrófagos, neutrófilos) que se liga a anticorpos que estão ligados às células patogénicas. Este reconhece a porção Fc das imunoglobulinas e despoleta uma resposta inflamatória (Fridman, 1991; Hulett *et al.*, 1994; van der Kleij *et al.*, 2010; Abbas *et al.*, 2014). As IgG desencadeiam e ativam a inflamação leucocitária através da formação de complexos imunes, provocando uma reação cruzada que ativa os FcγR. Este processo é

essencial para combater infecções mas prejudicial caso os anticorpos apresentem como alvo auto-antigénios. Os N-glicanos dos recetores Fc das IgG são necessários para iniciar o processo, sendo que a composição dos glicanos Fc dita a afinidade da IgG para um individual FcγR e a ligação a diferentes classes do mesmo (ativação, inibição e anti-inflamatória) (Arnold *et al.*, 2007; Chan & Carter, 2010; Anthony *et al.*, 2012).

Assim, o mecanismo de ação do IgIV permanece ainda em parte desconhecido, mas encontra-se maioritariamente atribuído aos glicanos sialilados ligados ao recetor Fc (Anthony *et al.*, 2012; Fokkink *et al.*, 2014). Foram descritas três teorias que explicam o efeito das altas doses de IgG na supressão da inflamação. A primeira sugere que as altas doses de Ac saturam os recetores Fc, promovendo o aumento do catabolismo dos auto-Ac patogénicos. A segunda descreve que altas doses de Ac se ligam e ativam os FcγR das células inflamatórias, prevenindo a ligação de Ac patogénicos aos FcγR e consequente inflamação induzida pelos auto-Ac. A última propõe que as altas doses de Ac altere o rácio dos tipos de FcγR nas células inflamatórias através do aumento da expressão de FcγR inibitórios (Nimmerjahn & Ravetch, 2007; 2008; Anthony *et al.*, 2012). Encontra-se também descrito que o IgIV possivelmente tem interferência na ativação da cascata do complemento e regulação das citocinas, regulação de células T (Kazatchkine & Kaveri, 2001; Dalakas, 2004).

Em Medicina Humana encontram-se sob investigação novas estratégias de tratamento para pacientes com prognóstico fraco. Em estudo estão a administração de uma segunda dose de IgIV, a administração de inibidores da ativação do complemento (tais como o eculizumab), flecainida (bloqueador dos canais de cálcio e protege os axónios da degeneração em estudos experimentais), micofenolato de mofetil (agente imunossupressivo que suprime principalmente linfócitos B e T), o fator neurotrófico derivado do cérebro (teoricamente protege os neurónios da degeneração axonal), o interferão beta (citocina imunorreguladora) e um Ac que tem como alvo os Ac anti-gangliosídeos (Walgaard *et al.*, 2011; Rinaldi, 2013).

1.4.7 Prognóstico da polirradiculoneurite aguda

Os cães que rapidamente se tornam não ambulatoriais têm um risco maior de desenvolver paresia ou paralisia respiratória (Añor, 2014). Caso a função pulmonar não se encontre afetada, a maior parte dos animais recupera entre três a seis semanas (Cuddon, 2002a; Olby, 2004). A duração dos sinais clínicos parece estar relacionada com a gravidade da paresia ou paralisia de NMI na altura em que o animal completa a fase progressiva da doença, onde quanto mais grave a apresentação clínica, mais prolongado é o tempo de recuperação. Assim, animais mais gravemente afetados podem atingir tempos de

recuperação de quatro a seis meses ou podem até não recuperar totalmente, ficando com défices neurológicos residuais (Cuddon, 2002a; Vaquero, 2015).

A alta taxa de recuperação sugere que esta doença que afeta o sistema imunitário é de curta duração, uma vez que os fármacos imunossupressores não parecem acelerar a recuperação e a exposição repetida à saliva do guaxinim pode induzir outro episódio de PA em animais que já tinham manifestado a doença (de Lahunta *et al.*, 2014b).

2. MATERIAIS E MÉTODOS

2.1. Objetivos

Este trabalho teve como objetivo analisar uma série de casos clínicos de cães com diagnóstico de polirradiculoneurite aguda (PA). Pretendeu-se, assim, caracterizar a população estudada em termos demográficos, caracterizar a história pregressa e a apresentação clínica (exame neurológico) da doença, avaliar os meios de diagnóstico utilizados e caracterizar as alterações registadas, caracterizar o tempo de recuperação da doença comparando com os animais que realizaram o tratamento com IgIV e subclassificar a doença consoante a causa.

2.2. População em estudo

A população incluída neste estudo é constituída por 20 cães diagnosticados com polirradiculoneurite aguda na clínica Referência Veterinária (Alcabideche, Portugal), durante o período de tempo compreendido entre outubro de 2011 e novembro de 2015. A maior parte dos casos foram referenciados por colegas de outras clínicas/hospitais veterinários para uma avaliação neurológica, com exceção de dois casos que vieram solicitar uma segunda opinião clínica.

Os animais da população em estudo foram identificados com a letra P e um número, de 1 a 20, encontrando-se os seus dados registados na Tabela 1.

2.3. Critérios de seleção

A seleção da população incluída teve como critério de inclusão o diagnóstico clínico de polirradiculoneurite aguda. Foram excluídos os casos relacionados com possível exposição à neurotoxina botulínica ou que apresentavam outros sinais clínicos não sugestivos de PA, referidos na literatura, tais como sinais autonómicos (ex.: megaesófago).

2.4. Abordagem diagnóstica

Todos os animais foram sujeitos ao exame neurológico metódico e, em todos os casos, foi recomendada a realização de análises de sangue, que incluem um hemograma completo, análises de bioquímica sérica incluindo os seguintes parâmetros: alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), glucose, ureia, creatinina, albumina, proteínas totais (PT), CK, ionograma, proteinograma, perfil da tiroide (tiroxina (T4) total e livre, e hormona estimulante da tiroide (TSH)). Foi realizado o despiste de doenças infecciosas, como por exemplo, a neosporose, a toxoplasmose, a leishmaniose, hemoparasitoses (erliquiose, riquetsiose e babesiose), a borreliose e a esgana), encontrando-se os resultados obtidos na Tabela 1. Em alguns animais, procedeu-se a ecografia abdominal,

radiografias torácicas e abdominais, colheita de LCR, ressonância magnética, tomografia computadorizada (TC).

2.5. Abordagem terapêutica

Em quatro animais (P6, P8, P19 e P20) foi realizado o tratamento com IgIV. Estes animais receberam uma dose diária de 0,5g/Kg por via endovenosa durante três dias consecutivos. Cada administração foi iniciada de forma lenta, a fim de evitar reações adversas. Os animais foram monitorizados com particular atenção ao surgimento de efeitos secundários (ex.: choque anafilático), avaliando o estado mental, temperatura corporal, tempo de repleção capilar, pulso, frequência cardíaca e frequência respiratória. Os animais P19 e P20, foram tratados com a imunoglobulina G humana normal intravenosa com o nome comercial Gamunex 10% (Laboratório Grifols, Alemanha) (Figura 2A) e os animais P6 e P8 com a apresentação Kiovig 10% (Laboratório Baxter, Austrália).

Devido ao desenvolvimento de contraturas musculares em ambos os membros pélvicos e tronco, o animal P19 realizou tratamento com toxina botulínica (Botox, Laboratórios Allergan, República da Irlanda) (Figura 2B) através de administrações intramusculares nos músculos de ambos os membros pélvicos e musculatura lombossagrada. Foram realizados no total quatro tratamentos em dias distintos.



Figura 2 – Fármacos usados no tratamento de cães com polirradiculoneurite aguda. A: imunoglobulina G humana (Gamunex 10%); B: Toxina botulínica (Botox). Fotografias gentilmente cedidas pelo Dr. João Ribeiro

2.6. Parâmetros avaliados no estudo

Os casos clínicos foram analisados individualmente de modo a selecionar a informação mais relevante para a doença em estudo. A maior parte da informação foi consultada no programa informático QVET - Solução de Gestão para Centros Veterinários (Pontual, Santa Maria da Feira, Portugal) e na base de dados da Clínica Referência Veterinária. Parte da informação foi completada através de telefonemas às clínicas que referenciaram os casos e/ou aos proprietários dos animais, e também com visitas às clínicas.

Os parâmetros recolhidos incluíram a idade, raça, sexo, porte, os dados da história pregressa, os resultados do exame neurológico, bem como os exames complementares de diagnóstico realizados e as alterações observadas em cada animal. Registaram-se também a terapêutica instituída, o tempo de recuperação e a subclassificação da doença consoante a causa.

2.6.1. Parâmetros demográficos

Em relação à idade, foram definidos os seguintes escalões etários: cães jovens com idade inferior a 2 anos exclusive, cães adultos com idade entre 2 e 8 anos inclusive, e cães geriátricos com idade superior a 8 anos.

Relativamente ao porte, as raças pequenas foram definidas como tendo um peso inferior a 10 Kg, as médias entre 10 a 25 Kg e as grandes com peso vivo superior a 25 Kg.

2.6.2. História pregressa

Em relação à história pregressa, foram recolhidos os dados relativos ao grau e progressão da doença, presença de sinais sistémicos relevantes que antecederam o aparecimento dos sinais clínicos (como tosse ou diarreia), presença de vacinação recente, informação sobre o controlo da micção e fecal do animal, intervalo de tempo após o início dos sinais clínicos até ao período não ambulatorio, sobre a realização de tratamento com glucocorticoide desde o início dos sinais clínicos e sobre a estação do ano presente no desenvolvimento dos sinais clínicos.

Considerou-se que um animal foi vacinado recentemente, quando a mesma foi efetuada até três dias precedentes ao início da sintomatologia. A história de tosse e/ou diarreia prévia foi definida quando ocorrida nas três semanas anteriores. O quadro ascendente definiu-se como começo dos sinais clínicos nos membros pélvicos e progressão ascendente, afetando de seguida os membros torácicos, pescoço e, possivelmente, alguns nervos cranianos. Os animais definidos com ausência de controlo da micção foram aqueles que apresentam incapacidade em urinar voluntariamente.

O intervalo de tempo após o início do episódio até ao período não ambulatorio presume o início dos sinais clínicos da doença que evoluem até um quadro completo não ambulatorio (tetraparesia não ambulatoria ou tetraplegia).

De forma a avaliar a estação do ano relacionada com o aparecimento da doença, registaram-se os casos ocorridos, entre 20 de março e 21 de junho (Primavera), 21 de junho e 23 de setembro (Verão), 23 de setembro e 21 de dezembro (Outono) e 21 de dezembro e 21 de março (Inverno).

2.6.3. Exame neurológico

Em todos os cães estudados foi realizado um exame neurológico completo no dia da consulta e no qual se avaliou o estado mental, a postura e marcha, as reações posturais, a avaliação craniana e os reflexos espinhais. Foram também recolhidas outras alterações observadas, que incluíram a hiperestesia no tronco ou extremidades dos membros, o movimento voluntário da cauda e a caracterização do padrão respiratório do animal.

2.6.4. Exames complementares de diagnóstico

No que concerne aos exames complementares de diagnóstico, foram recolhidos vários dados das análises laboratoriais: hemograma completo, bioquímica sérica (cujos painéis variam de animal para animal), perfil tiroide e proteinograma. Também incluídas nas análises laboratoriais, foram recolhidos dados quanto a despistes de doenças infecciosas que compreendem a *Erlichia canis*, *Rickettsia conorii*, *Babesia canis*, *Neospora caninum*, *Toxoplasma gondii*, *Leishmania infantum*, *Borrelia burgdorferi* e vírus da esgana.

Quanto ao hemograma, em alguns casos o mesmo foi realizado nas instalações da clínica Referência Veterinária, enquanto que os restantes foram realizados nas clínicas de origem da referência do animal (ou posteriormente enviados para um laboratório externo). O mesmo se aplica para os parâmetros bioquímicos, onde alguns foram realizados na clínica Referência Veterinária, outros enviados para um laboratório exterior ou ambos, existindo também o animal de alguns serem realizados na clínica de origem da referência do animal. O mesmo se aplica aos estudos radiográficos e ecografia abdominal.

As análises laboratoriais para o despiste de doenças infecciosas foram todas enviadas para laboratórios externos, sendo desconhecido na maior parte dos casos se foi feita uma pesquisa serológica ou através de PCR.

Quanto aos exames imagiológicos, foram recolhidos dados relativos a radiografia torácica e abdominal, ecografia abdominal, ressonância magnética e TC. Foram também registados os resultados da análise de líquido cefalorraquidiano.

As imagens de RM foram obtidas com recurso ao equipamento Vet-MR Esaote 0,2T (Esaote, Itália) onde foram obtidas imagens nos planos dorsal, transversal e sagital. No animal P2 foi realizada RM à região cervical e lombossagrada e foram realizadas as sequências T1W, T2W e STIR pré-contraste e T1W, 3D CE e FLAIR pós-contraste. No animal P4 foi estudada a região lombossagrada e o neurocrânio. Na região lombossagrada foram realizadas as sequências T2W, STIR, 3D CE pré-contraste e T1W e 3D CE, e no neurocrânio as sequências FLAIR e 3D CE pós-contraste. O meio de contraste utilizado foi o gadolínio (Dotarem, Laboratórios Guerbet - França) na dose de 0,2 ml/Kg.

As TC foram realizadas fora das instalações da Clínica Referência Veterinária, sendo apenas conhecido o seu resultado. A colheita do LCR realizou-se na cisterna magna, na qual se fez uma análise quantitativa (contagem de células nucleadas e concentração proteica), teste de Pandy e análise citológica, na própria clínica Referência Veterinária.

2.6.5. Tempo de recuperação

O tempo de recuperação pressupõe o intervalo de tempo desde o início do quadro clínico até o animal apresentar-se novamente ambulatorio (sem assistência) desde o início do quadro clínico. Os animais que faleceram, tanto os submetidos a eutanásia por falta de evolução neurológica ou o animal com morte por causa desconhecida, foram excluídos da análise estatística descritiva.

Os intervalos definidos para avaliar o tempo de recuperação foram duas semanas (15 dias), três semanas (21 dias), entre a quatro e cinco semanas, dois meses (60 dias), três meses (91 dias), quatro meses (121 dias).

2.6.6. Subclassificação da polirradiculoneurite aguda consoante a causa

A subclassificação da doença consoante a causa foi realizada segundo a classificação descrita na revisão bibliográfica, ou seja, PA idiopática e PA associada a protozoários.

Na PA idiopática, foram incluídos animais com história de infecção respiratória ou gastrointestinal recente (até três semanas antecedentes) e animais com causa desconhecida. Na PA associada a protozoários, foram compreendidos animais que obtiveram títulos positivos de *Toxoplasma gondii* e de *Neospora caninum*. Uma vez que, em alguns casos não foi realizado despiste de doenças infecciosas ou não foi possível recolher dados quanto a essa informação, esses animais foram subclassificados com tendo PA idiopática.

2.7. Análise dos dados obtidos

Os dados obtidos foram alvo de uma análise estatística descritiva que inclui o cálculo de frequências absolutas e relativas, médias e desvio padrão, utilizando como ferramenta o programa informático Microsoft Office Excel 2013 (Microsoft, Estados Unidos da América).

Tabela 1 - Resumo de alguns parâmetros estudados nos 20 cães em estudo com polirradiculoneurite aguda.

Animal	Idade, sexo e porte	Raça	Intervalo de tempo após o início do episódio até período não ambulatório	Apresentação clínica no dia da consulta	Pesquisa de agentes infecciosos	Tratamento com IgIV	Tempo de recuperação
P1	Jovem, F, grande	Serra da Estrela	Inferior a 24 horas	Tetraparesia não ambulatória, fraqueza cervical, afonia, reflexo palpebral diminuído em ambos os olhos, hiporreflexia nos quatro membros	Não realizada	Não	Morte por causa desconhecida
P2	Geriátrico, M, grande	Husky Siberiano	Inferior a 24 horas	Tetraparesia não ambulatória, fraqueza cervical, afonia, reflexo flexor diminuído a ausente nos quatro membros	Positivo a <i>Erlichia canis</i> e <i>Toxoplasma gondii</i>	Não	15 dias
P3	Geriátrico, F, grande	Labrador Retriever	Sem informação disponível	Tetraparesia não ambulatória, fraqueza cervical, afonia, reflexo palpebral diminuído em ambos os olhos, hiporreflexia nos quatro membros, padrão respiratório apenas abdominal	Não realizada	Não	91 dias
P4	Jovem, M, pequeno	SRD	Entre 1 a 3 dias	Tetraparesia não ambulatória sem evidência de movimento voluntário nos MP, fraqueza cervical, resposta de ameaça diminuída em ambos os olhos, afonia, hiporreflexia nos quatro membros, padrão respiratório apenas abdominal, hiperestesia nas extremidades	Positivo a <i>Neospora caninum</i>	Não	60 dias
P5	Adulto, M, grande	SRD	Inferior a 24 horas	Tetraparesia não ambulatória, fraqueza cervical, afonia, hiporreflexia nos quatro membros, padrão respiratório apenas abdominal	Positivo a <i>Neospora caninum</i>	Não	30 dias
P6	Adulto, M, grande	Golden Retriever	Inferior a 24 horas	Tetraparesia não ambulatória, fraqueza cervical, afonia, reflexo palpebral diminuído em ambos os olhos, hiporreflexia nos quatro membros, hiperestesia nas extremidades	Positivo a <i>Neospora caninum</i>	Sim	21 dias
P7	Adulto, M, grande	Labrador Retriever	1 semana	Tetraparesia não ambulatória, fraqueza cervical, afonia, hiporreflexia nos quatro membros, padrão respiratório apenas abdominal, hiperestesia nas extremidades	Positivo a <i>Rickettsia conorii</i> e <i>Neospora caninum</i>	Não	Eutanásia devido a falta de evolução neurológica (121 dias após o início dos sinais clínicos)
P8	Geriátrico, M, pequeno	Pinscher Miniatura	Entre 1 e 3 dias	Tetraparesia não ambulatória, fraqueza cervical, afonia, reflexo palpebral diminuído em ambos os olhos, hiporreflexia nos quatro membros, padrão respiratório apenas abdominal, hiperestesia nas extremidades	Positivo a <i>Neospora caninum</i>	Sim	60 dias

P9	Geriátrico, F, médio	SRD	Entre 1 e 3 dias	Tetraparesia não ambulatória, fraqueza cervical, afonia, hiporreflexia nos quatro membros	Não foram realizadas Negativo a hemoparasitas	Não	21 dias
P10	Geriátrico, M, pequeno	Caniche	Entre 1 e 3 dias	Tetraparesia não ambulatória, fraqueza cervical, afonia, reflexo palpebral diminuído em ambos os olhos, hiporreflexia nos quatro membros	(erliquiose, rickettsiose e babesiose), restantes não realizadas	Não	15 dias
P11	Adulto, M, grande	Golden Retriever	Entre 1 e 3 dias	Tetraparesia não ambulatória, fraqueza cervical, afonia, reflexo palpebral diminuído em ambos os olhos, hiporreflexia nos quatro membros, hiperestesia nas extremidades	Sem informação disponível	Não	Eutanásia devido a falta de evolução neurológica
P12	Jovem, F, grande	Cane Corso	Entre 1 e 3 dias	Tetraparesia não ambulatória, fraqueza cervical, afonia, hiporreflexia nos quatro membros, hiperestesia nas extremidades	Sem informação disponível	Não	Sem informação
P13	Jovem, M, grande	Boxer	Entre 1 e 3 dias	Tetraparesia não ambulatória, fraqueza cervical, afonia, reflexo flexor diminuído a ausente nos quatro membros, hiperestesia nas extremidades	Negativo a <i>Neospora caninum</i> , restantes não realizadas	Não	21 dias
P14	Jovem, M, pequeno	SRD	Entre 1 e 3 dias	Tetraparesia não ambulatória, fraqueza cervical, hiporreflexia nos quatro membros	Negativo a <i>Neospora caninum</i> e <i>Toxoplasma gondii</i> , restantes não realizadas	Não	35 dias
P15	Geriátrico, F, pequeno	SRD	Não se aplica (episódio não-progressivo)	Tetraparesia não ambulatória, fraqueza cervical, reflexo palpebral diminuído em ambos os olhos, hiporreflexia nos quatro membros exceto reflexo flexor normal no membro pélvico direito, hiperestesia nas extremidades	Hemoparasitas (erliquiose, rickettsiose e babesiose) negativo, restantes não realizadas	Não	21 dias
P16	Adulto, F, médio	SRD	Sem informação disponível	Tetraparesia não ambulatória, fraqueza cervical, afonia, hiporreflexia nos quatro membros	Positivo para <i>Ehrlichia canis</i> , <i>Rickettsia conorii</i> , <i>Neospora caninum</i> e <i>Toxoplasma gondii</i>	Não	Eutanásia devido a falta de evolução neurológica (91 dias após o início dos sinais clínicos)

P17	Adulto, F, médio	Caniche	Entre 1 e 3 dias	Tetraparesia não ambulatória, fraqueza cervical, afonia, resposta de ameaça e reflexo palpebral diminuído em ambos os olhos, hiporreflexia nos quatro membros, padrão respiratório apenas abdominal	Não realizada	Não	15 dias
P18	Geriátrico, M, grande	Rottweiler	Inferior a 24 horas	Tetraparesia não ambulatória, fraqueza cervical, reflexo palpebral diminuído em ambos os olhos, hiporreflexia nos quatro membros	Não realizada	Não	121 dias
P19	Jovem, M, médio	Rafeiro Alentejano	Entre 1 e 3 dias	Tetraplegia, fraqueza cervical, afonia, resposta de ameaça e reflexo palpebral diminuído em ambos os olhos, hiporreflexia nos quatro membros, padrão respiratório apenas abdominal, hiperestesia nas extremidades	Positivo a <i>Toxoplasma gondii</i>	Sim	60 dias
P20	Adulto, M, médio	Cão de Água Português	Inferior a 24 horas	Tetraparesia não ambulatória, fraqueza cervical, afonia, hiporreflexia nos quatro membros, hiperestesia nas extremidades	Todas negativo, exceto vírus da esgana que não foi realizada	Sim	30 dias

Legenda: M – Macho, F – Fêmea, SRD – Sem raça definida, MP – Membros pélvicos.

3. RESULTADOS

3.1. Caracterização demográfica da população estudada

A população total de 20 cães compreendeu 13 (65%) machos e sete (35%) fêmeas. Segundo a idade, seis (30%) eram jovens, seis (30%) adultos e oito (40%) eram geriátricos.

Quanto ao porte dos animais em estudo, cinco (25%) era de porte pequeno (com um peso inferior a 10Kg), cinco (25%) de porte médio (peso entre 10 a 25Kg) e 10 (50%) de porte grande (peso superior a 25Kg).

A distribuição racial da população em estudo demonstrou uma superioridade de animais sem raça definida, tal como é observado na Figura 3.

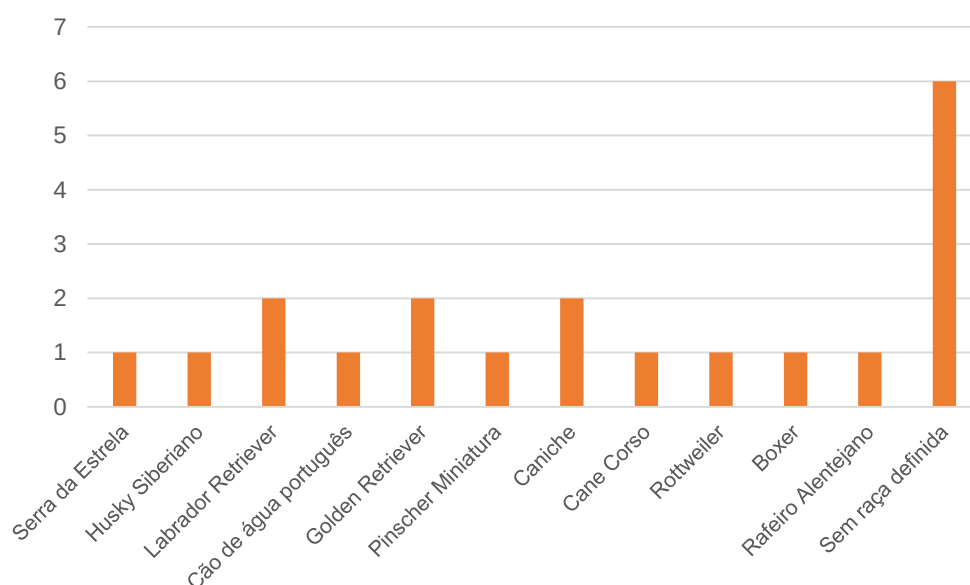


Figura 3 - Frequência absoluta das raças da população em estudo

3.2. Análise de dados da história pregressa

Na análise dos dados recolhidos da história pregressa, observou-se que grande parte da população em estudo apresentava um quadro ascendente (85%) e todos os animais apresentaram um quadro agudo não ambulatório. Quanto à progressão da doença, em 17 (85%) animais a mesma mostrou-se progressiva, ao invés de, apenas um (5%) animal (P15), que apresentou um quadro não progressivo.

No que toca aos sinais sistémicos antecedentes, apenas um (5%) animal (P8) apresentou tosse nas três semanas anteriores ao início dos sinais clínicos e quatro (20%)

apresentaram diarreia prévia até três semanas anteriores também. Nenhum dos animais realizou uma vacinação recente (até três dias precedentes).

Relativamente ao controlo da micção, 12 (60%) dos animais apresentavam controlo da micção e três (15%) a ausência do mesmo. É também de salientar que dois dos animais que não apresentavam controlo da micção, já se apresentaram à consulta algaliados. Quanto ao controlo fecal, toda a população em estudo apresentava este controlo voluntário preservado.

Os dados recolhidos referentes à história pregressa dos cães em estudo encontram-se ilustrados na Figura 4.

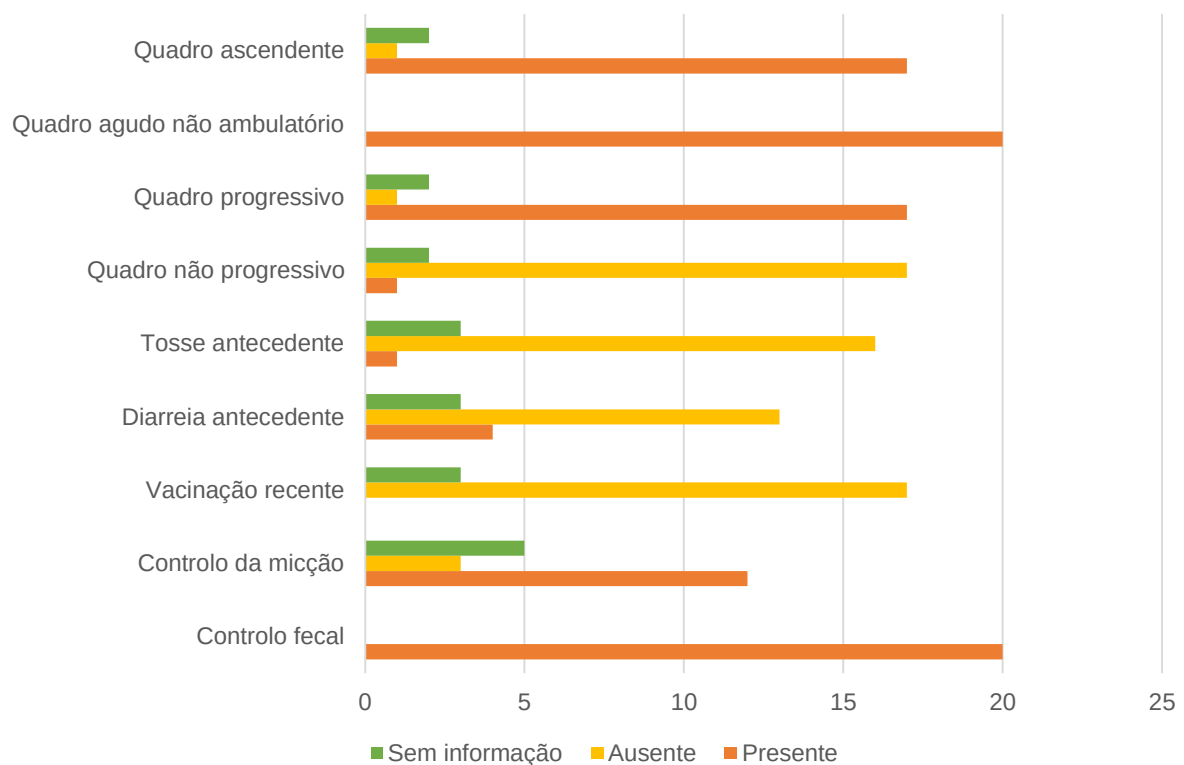


Figura 4 – Frequência absoluta dos vários parâmetros recolhidos da história pregressa da população em estudo

Em relação ao intervalo de tempo após o início dos sinais clínicos até ao período não ambulatório, seis (30%) cães desenvolveram um quadro não ambulatório num espaço de tempo inferior a 24 horas, 10 (50%) entre um e três dias e um (5%) numa semana. Em um dos animais (5%), este parâmetro não foi avaliado, uma vez que desenvolveu um quadro não ambulatório agudo e imediato (Figura 5).

Três cães realizaram tratamento com glucocorticoide, sendo desconhecida a dose instituída, o modo de administração, a duração da terapêutica e a resposta do animal ao

mesmo. Nove (45%) cães não realizaram qualquer tratamento com glucocorticoide e, sobre os restantes, não foi possível obter essa informação.

Relativamente à estação do ano presente no desenvolvimento dos sinais clínicos, oito animais (40%) desenvolveram a doença na Primavera, três (15%) no Verão, seis (30%) no Outono e três (15%) no Inverno.

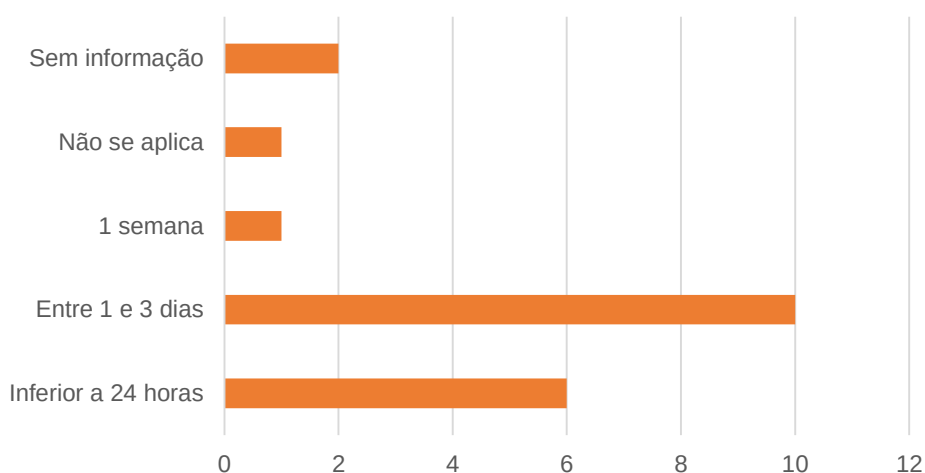


Figura 5 – Frequência absoluta do tempo desde o início dos sinais clínicos até ao período não ambulatorio da população em estudo

3.3. Análise de dados do exame neurológico

Em relação ao estado mental, todos os animais apresentavam-se em estado alerta.

Quanto à postura e marcha, 18 (90%) dos animais apresentavam-se com uma tetraparesia não ambulatoria flácida, um (5%) apresentou-se com tetraparesia não ambulatoria flácida sem evidência de movimento voluntário nos membros pélvicos e 1 (5%) mostrou-se com tetraplegia flácida (Figura 6). Todos os 20 (100%) animais em estudo apresentavam fraqueza cervical (Figura 7).

Relativamente às reações posturais, este parâmetro apresentou-se alterado em todos os animais, no entanto em alguns cães este teste melhorou quando se suportava o peso do animal. Assim, em 11 (55%) dos animais em estudo as reações posturais encontravam-se alteradas mas melhoravam quando era suportado o peso do animal, o que não aconteceu com os restantes nove (45%) onde mesmo após o suporte do peso este teste manteve-se alterado (Figura 8).

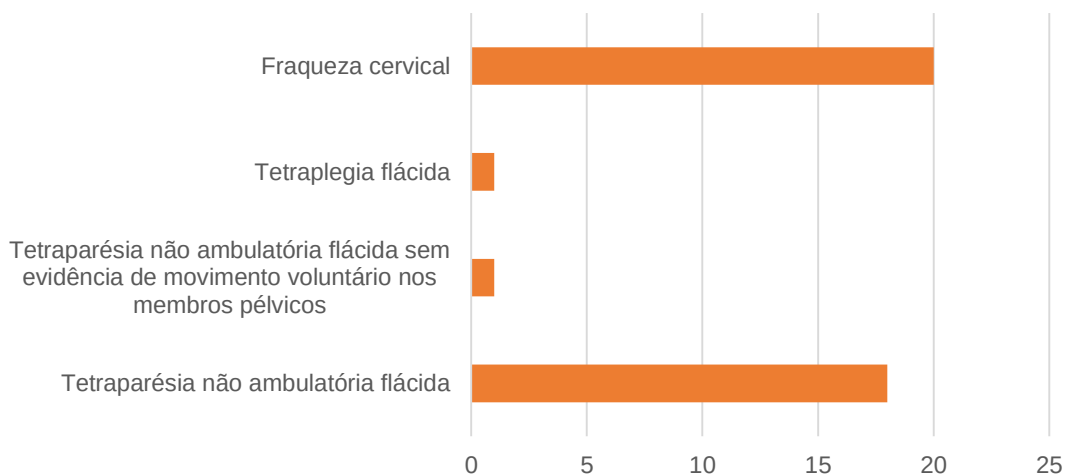


Figura 6 - Frequência absoluta da postura e marcha observadas no exame neurológico da população em estudo



Figura 7 - Animal P20 com um quadro tetraparésico não ambulatório flácido e evidente fraqueza cervical. Fotografia gentilmente cedida pelo Dr. João Ribeiro

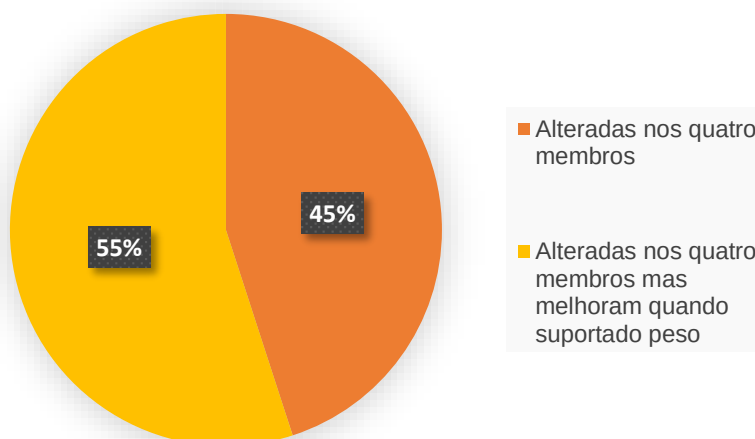


Figura 8 - Frequência relativa das reações posturais avaliadas no exame neurológico da população em estudo

Na avaliação craniana, foram encontradas alterações na resposta de ameaça, reflexo palpebral e alterações na vocalização. Em três (15%) dos animais a resposta de ameaça encontrava-se diminuída em ambos os olhos e em 16 (80%) a mesma não estava alterada. Metade dos animais (50%) apresentavam o reflexo palpebral diminuído em ambos os olhos e nove (45%) não apresentavam alterações. Por fim, a maioria dos animais em estudo demonstravam afonia/disfonia (17 casos, 85%), em contraste com os restantes três (15%) que não apresentavam alterações na vocalização. Estes resultados podem ser observados na Figura 9. O animal P10 apresentava atrofia dos músculos temporais. Os restantes testes da avaliação craniana que não foram referidos encontravam-se sem alterações.

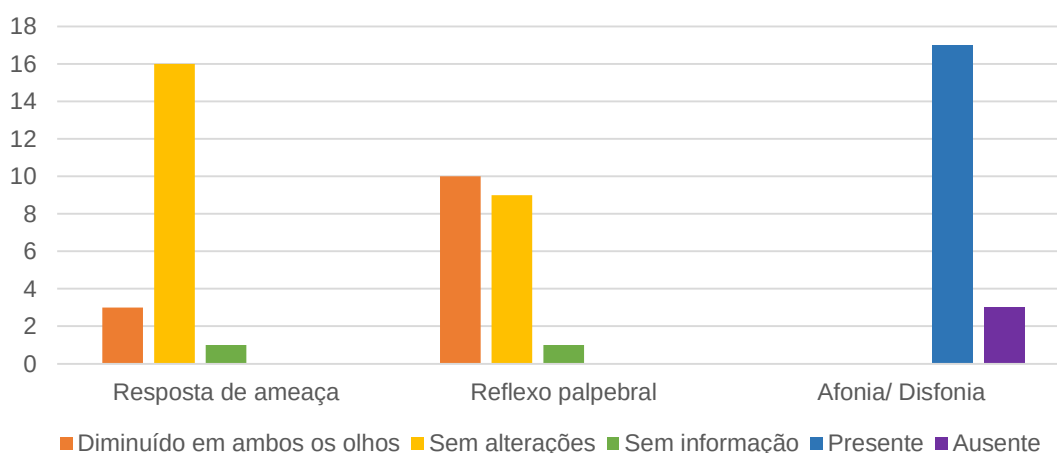


Figura 9 - Frequência absoluta da avaliação craniana avaliada no exame neurológico da população em estudo

Acerca da avaliação dos reflexos espinhais, em 18 (90%) o reflexo patelar encontrava-se diminuído a ausente em ambos os membros pélvicos, estando normal também em ambos os MP em dois (10%) animais. Quanto ao reflexo flexor nos quatro membros, toda a população estudada apresentava este reflexo diminuído a ausente, com a exceção do animal P15 que apresentava o reflexo flexor no MP direito normal. No reflexo perineal, todos os 20 (100%) animais apresentavam este reflexo normal. Por fim, o reflexo do músculo cutâneo do tronco encontrava-se diminuído em nove (45%) cães e normal em 11 (55%) (Figura 10).

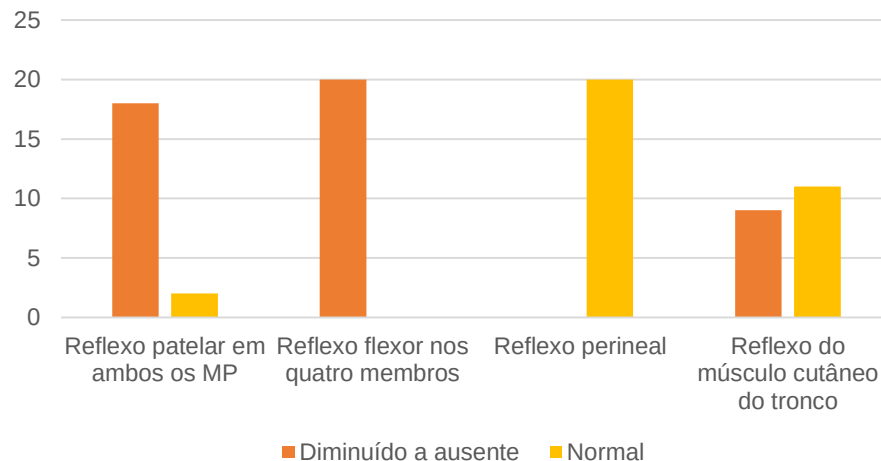


Figura 10 - Frequência absoluta dos reflexos espinhais avaliados no exame neurológico da população em estudo

No que concerne a outras alterações estudadas, foi observado que sete (35%) animais tinham um padrão respiratório apenas abdominal, 10 (50%) animais apresentaram hiperestesia nas extremidades dos membros e todos os animais (100%) apresentavam movimento voluntário da cauda (Figura 11).

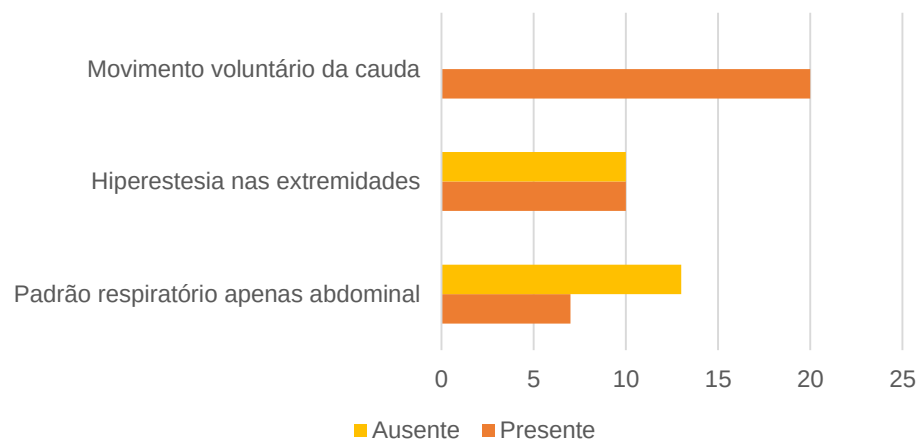


Figura 11 - Frequência absoluta de outras alterações avaliadas no exame neurológico da população em estudo

3.4. Análise dos exames complementares de diagnóstico

Relativamente ao hemograma, este exame foi realizado em 14 (70%) cães, havendo em sete (35%) subtis alterações mas de relevância nula. Em um (5%) animal não se realizou hemograma e em cinco (25%) indivíduos essa informação não se encontrou disponível.

No que refere aos parâmetros bioquímicos, 14 (70%) realizaram um painel geral (ALT, AST, glucose, ureia, creatinina, albumina, PT, CK), onde nove (45%) apresentaram

alterações subtis em alguns parâmetros, mas não relevantes, com exceção de um aumento significativo (três vezes superior) da CK em três (15%) animais. Um (5%) animal não realizou quaisquer análises bioquímicas e outros cinco (25%) permanecem sem informação sobre a mesma. A avaliação da função tiroideia foi realizada em quatro (20%) animais sem se observar alterações. O proteinograma foi efetuado em apenas um (5%) animal, não apresentando alterações.

No que refere às análises para despiste de agente infecciosos: oito (40% da população total) animais revelaram resultado negativo a *Erlichia canis* e dois (10%) positivo. Oito (40%) apresentaram um resultado negativo a *Rickettsia conorii* e dois (10%) positivo. 10 (50%) dos animais apresentaram resultado negativo a *Babesia canis*, não sendo observado nenhum positivo a este agente. Seis (30%) dos animais revelaram resultado positivo e cinco (25%) negativo a *Neospora caninum*. Três (15%) apresentaram resultado positivo a *Toxoplasma gondii* e seis (30%) negativo. Três (15%) dos animais apresentaram resultado negativo a *Leishmania infantum*, não sendo observado nenhum positivo. Três (15%) dos animais revelaram resultado negativo a *Borrelia burgdorferi*. Dois animais alvo de pesquisa de esgana tiveram resultado. Um dos animais apresentou resultados positivos para ambos *Toxoplasma gondii* e *Neospora caninum* (Figura 12 e Tabela 1). No que toca aos animais que apresentaram resultados positivos para protozoários, quatro eram adultos, dois geriátricos e dois jovens.

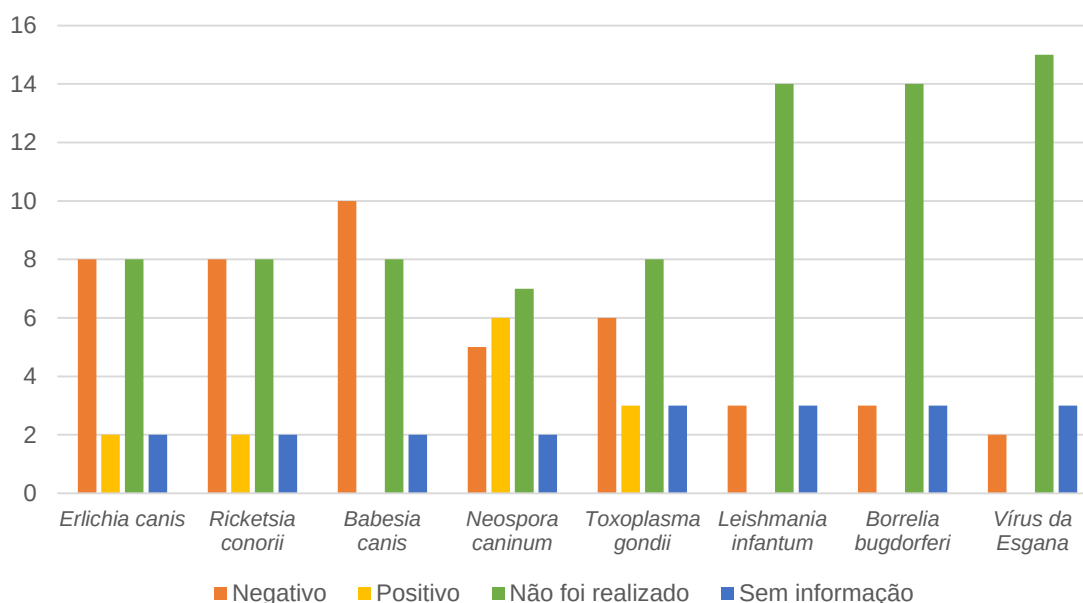


Figura 12 - Frequência absoluta das análises laboratoriais de agentes infecciosos da população em estudo

Em relação à avaliação imagiológica, nenhum dos 11 (55%) animais sujeitos a exame radiográfico torácico e abdominal revelou dignas de registro. No que toca à ecografia abdominal, dos quatro (20%) animais avaliados, nenhum apresentou alterações.

A ressonância magnética à coluna vertebral foi realizada em dois (10%) animais, tendo sido observadas alterações em ambos. O animal P2 realizou RM à região cervical e lombossagrada, sendo apenas observada uma intensificação pós-contraste que envolvia bilateralmente as raízes nervosas cervicais C5, C6 e C7 (Figura 13B). No animal P4 foi estudada a região lombossagrada, onde se observou alguma intensificação pós-contraste de algumas raízes da cauda equina, e uma ligeira tumefação e intensificação pós-contraste das raízes nervosas lombares L6 (Figura 14).

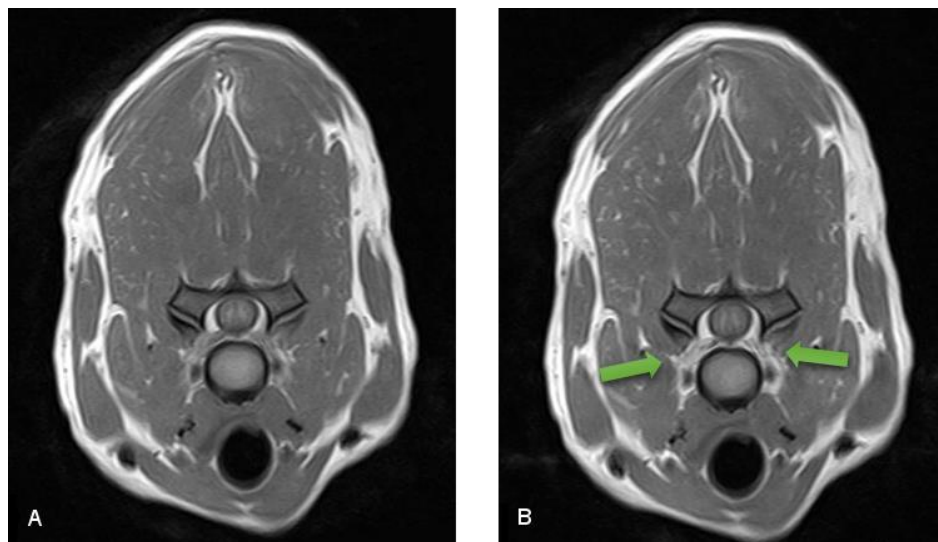


Figura 13 – Imagens obtida por RM com sequência ponderada em T1 em plano transversal ao nível da sexta vértebra cervical. A: Imagem pré-contraste, sem alterações significativas. B: Imagem pós-contraste, onde é possível observar a intensificação bilateral das raízes de C6 (setas). Imagens gentilmente cedida pelo Dr. João Ribeiro

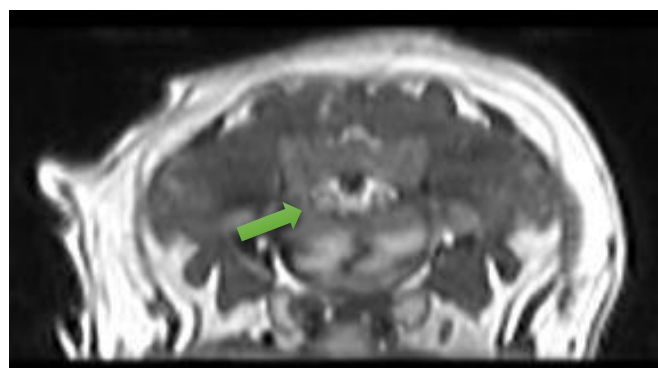


Figura 14 – Imagem obtida por RM com sequência ponderada em T1 (reconstrução) pós-contraste em plano transversal ao nível da sexta vértebra lombar. É de notar uma ligeira tumefação e intensificação pós contraste da sexta raiz nervosa lombar (L6) direita (seta). Imagem gentilmente cedida pelo Dr. João Ribeiro

Quanto à RM ao neurocrânio, apenas foi realizada em um (5%), ao qual não foram observadas alterações. A TC à coluna vertebral foi realizada previamente em dois (10%) animais e também não revelou alterações.

Os resultados relativos à avaliação imagiológica podem ser observados na Figura 15.

Em relação à análise de LCR, apenas foi realizada em dois (10%) animais e não foram observadas alterações dignas de registro.

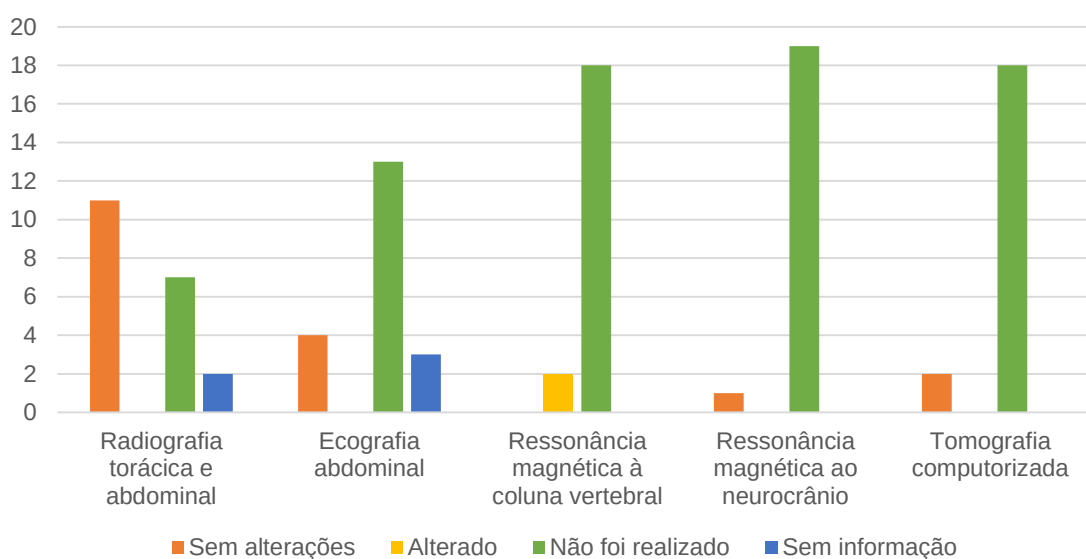


Figura 15 - Frequência absoluta dos dados relativos à avaliação imagiológica da população em estudo

3.5. Análise quanto à causa de polirradiculoneurite

De toda a população em estudo, oito (40%) animais foram subclassificados com PA associada a protozoários e os restantes 12 (60%) foram subclassificados como tendo PA idiopática (Figura 16).

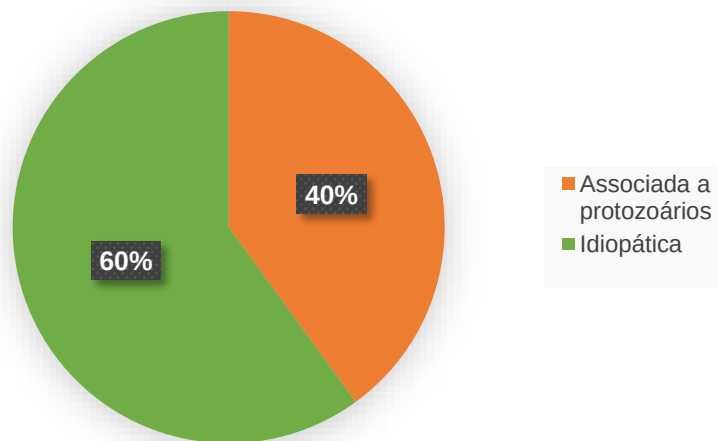


Figura 16 - Frequência relativa da subclassificação da polirradiculoneurite aguda da população em estudo

3.6. Análise de dados relativos à abordagem terapêutica

Todos os animais realizaram tratamento de suporte que incluiu um manejo adequado aos animais não ambulatoriais (ex.: camas moles, mudanças de decúbito constantes), alguns em casa e outros num centro médico-veterinário em regime de internamento. Quatro (20%) dos animais (P4, P16, P18 e P19) realizaram ainda um plano intensivo de fisioterapia em regime de internamento.

Os animais que se revelaram positivos a agentes infecciosos receberam a terapêutica indicada.

No que refere ao tratamento com imunoglobulina intravenosa (IgIV), apenas quatro (20%) animais o realizaram (Figura 17).

Os animais P4 e P19 desenvolveram, posteriormente, uma rigidez extensora nos MP e consequentes contraturas musculares em ambos os MP e tronco. O animal P19 realizou também um tratamento adicional com toxina botulínica (Botox) devido ao desenvolvimento tardio das contraturas musculares. Devido à fraca melhoria das mesmas no MP esquerdo, o mesmo foi amputado.



Figura 17 – Animal P19 a receber tratamento com imunoglobulina intravenosa (IgIV). Fotografia gentilmente cedida pelo Dr. João Ribeiro

3.7. Análise do tempo de recuperação

Relativamente ao tempo de recuperação dos animais com PA desde o início do episódio até ao período novamente ambulatorio, três (15%) tiveram um tempo de recuperação de duas semanas, quatro (20%) recuperaram em três semanas, três (15%) entre a quarta e a quinta semana, três (15%) em dois meses, um (5%) em três meses e um (5%) em quatro meses (Figura 18).

Um (5%) cão morreu de causa desconhecida 10 dias após o início do episódio. Três (15%) animais (P7, P16 e P11) foram eutanasiados devido à ausência de evolução neurológica, 121 dias, 91 dias e sem informação, respetivamente, após o início do quadro clínico (Figura 18).

Os três cães (P4, P8 e P20) que recuperaram em dois meses apresentavam alterações no padrão respiratório (padrão apenas abdominal) e alterações nos nervos cranianos (NC). O animal P3, que recuperou em três meses, apresentava também um padrão respiratório apenas abdominal e alterações nos NC, já o animal P18, que recuperou em quatro meses, apresentava alterações dos NC.

A população estudada, excluindo os animais que foram submetidos a eutanásia e o que faleceu de causa desconhecida, apresentou uma média de tempo de recuperação de $41,07 \pm 31,50$ dias. Quanto aos quatro animais que realizaram tratamento com IgIV, estes tiveram uma média de tempo de recuperação de $42,75 \pm 20,25$ dias. Os 11 animais que não realizaram tratamento com IgIV, e que sobreviveram, obtiveram uma média de tempo de recuperação de $40,45 \pm 35,60$ dias.

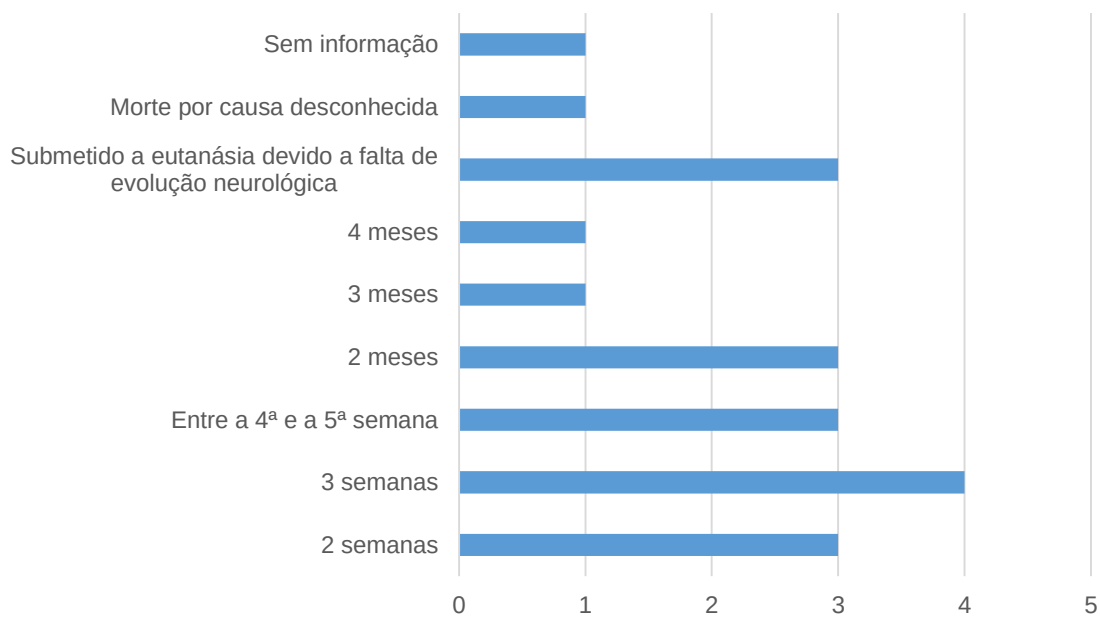


Figura 18 – Distribuição do tempo de recuperação dos animais da população em estudo

4. DISCUSSÃO

Este estudo foi desenvolvido no sentido de avaliar vários parâmetros, epidemiológicos e clínicos, associados à polirradiculoneurite aguda em cães.

Começando pela análise demográfica, apesar de a doença ter sido mais observada em animais do sexo masculino, geriátricos e de grande porte, segundo Vaquero (2015) não existe de predisposição quanto a sexo, idade ou porte.

Quanto à predisposição racial, os resultados deste estudo apontam para uma predominância de animais sem raça definida. Segundo de Lahunta *et al.* (2014b), parece existir uma predisposição genética na raça Coonhound, todavia a mesma, provavelmente por não ser abundante em Portugal, não foi registada no período em análise. De entre os animais avaliados também não foi conhecido nenhum contacto prévio conhecido com guaxinins.

Relativamente à estação do ano na qual ocorre a PA, parece existir uma maior incidência na Primavera, segundo a experiência profissional do Dr. João Ribeiro. Apesar de o mesmo se ter observado, a diferença para as outras estações não foi relevante.

Em relação à história pregressa, a maior parte dos animais apresentou um quadro clínico ascendente progressivo e a totalidade da população apresentou um quadro agudo não ambulatorio. Estes resultados corroboram os mencionados na bibliografia consultada, que refere que os sinais clínicos tipicamente começam por afetar os MP com uma rápida progressão ascendente (Cuddon, 2002a; Shelton, 2008; Vaquero, 2015). Quanto ao animal que desenvolveu um quadro agudo não progressivo, é de questionar a quão fidedigna a informação fornecida pelo proprietário do animal é, uma vez esta progressão pode ser demasiado rápida (horas) e o animal pode já ter sido encontrado não ambulatorio dos quatro membros. Devido à falta de dados disponíveis na ficha clínica de cada animal, foi impossível estudar e avaliar a fase progressiva (taxa de progressão neurológica até à cessação da evolução dos sinais clínicos) da doença.

No que refere ao intervalo de tempo após o início dos sinais clínicos até ao período não ambulatorio, Cummings *et al.* (1982), Shelton (2008) e Vaquero (2015) afirmam que a doença progride rapidamente entre dois a quatro dias. Uma grande parte da população em estudo (50%) desenvolveu um quadro não ambulatorio entre um e três dias e 30% em menos de 24 horas, podendo-se afirmar que os resultados são semelhantes à literatura referida.

Em cinco animais, foram identificados sinais clínicos de carácter não neurológico (um com tosse e quatro com diarreia) prévios à doença. Esta particularidade é pouco conhecida em Medicina Veterinária e carece de ser investigada em estudos futuros.

No que diz respeito à avaliação da micção, os resultados foram coerentes com os de Lahunta and Glass (2008b), Añor (2014) e Vaquero (2015), que afirmam que todos os animais

mantêm o controle da micção e fecal. No caso dos três animais que apresentavam ausência de controle da micção, dois deles apresentavam-se algaliados à consulta. Añor (2014) refere que, ocasionalmente, alguns cães durante os primeiros dias da progressão da doença não são capazes de urinar.

No que toca ao exame neurológico e, mais especificamente à avaliação do estado mental, postura e marcha, todos os resultados vão de acordo com a literatura consultada que indica que alguns cães permanecem tetraparésicos ambulatorios, porém outros têm uma rápida deterioração e desenvolvem uma tetraparesia não ambulatoria ou tetraplegia flácida com fraqueza cervical (Cuddon, 2002a; Olby, 2004; Dewey & Cerda-Gonzalez, 2008; Vaquero, 2015).

Tal como foi descrito anteriormente, esta doença afeta, principalmente, as raízes nervosas ventrais (motoras) e, por norma, a proprioção não se encontra afetada, uma vez que a via aferente (sensorial) mantém-se funcional. No entanto, também pode existir algum envolvimento das raízes dorsais, ainda que moderado. Segundo os resultados obtidos, 55% dos animais apresentavam-se com alterações nas reações posturais (que inclui o posicionamento propriocetivo), tal como referido na literatura, mas estes melhoravam quando o peso do animal era suportado. Os 45% restantes, podem ser justificados caso haja um envolvimento moderado das raízes dorsais (sensoriais) que afete a via aferente do posicionamento propriocetivo, ou um envolvimento bastante grave das raízes ventrais (motoras) que impossibilite a existência de algum grau de função motora para efetuar o mesmo (Cummings *et al.*, 1982; Cuddon, 2002a; Faissler *et al.*, 2010; Añor, 2014; Vaquero, 2015).

Relativamente à avaliação craniana, todos os resultados estão em concordância com o que é referido na bibliografia que refere que alguns cães podem apresentar paresia facial bilateral devido ao envolvimento do nervo facial (VII) o qual é motor para os músculos da face. Uma vez que a resposta de ameaça tem como componente aferente o nervo ótico (II) e eferente o nervo facial (VII), caso haja envolvimento do nervo facial, este teste vai-se encontrar alterado, tal como o observado em alguns animais. O mesmo acontece com o reflexo palpebral, cujo componente aferente é o nervo trigémio (V) e o componente eferente o nervo facial (Cuddon, 2002a; Olby, 2004; Dewey & Cerda-Gonzalez, 2008; Lorenz *et al.*, 2010b; Vaquero, 2015).

Quanto às alterações na vocalização, afonia ou disfonia, reportadas na maioria dos animais, são resultado do envolvimento dos NC glossofaríngeo (IX) e vago (X) (Cuddon, 2002a; Olby, 2004; Dewey & Cerda-Gonzalez, 2008; Vaquero, 2015). No animal P10 foi descrita atrofia dos músculos temporais. Panciera *et al.* (2002) descreve o caso de um cão com diagnóstico histopatológico de polirradiculoneurite e ganglionite e que apresentava como

um dos sinais clínicos a neuropatia do nervo trigémio com consequente atrofia dos músculos da mastigação, incluindo do músculo temporal.

Tal como se encontra descrito na bibliografia, os animais com PA apresentam sinais de NMI nos quatro membros (hiporreflexia generalizada), com exceção do reflexo perineal que se encontra normal. Os resultados observados neste estudo estão em concordância com esta informação (Cuddon, 2002a; Añor, 2014; Vaquero, 2015). Quanto aos dois cães que apresentavam o reflexo patelar normal em ambos os MP e o cão que apresentava o reflexo flexor no MP direito normal, é possível que estes já se encontrassem na fase de recuperação da doença e de alguns dos reflexos espinhais.

Acerca do reflexo do músculo cutâneo do tronco, não foi encontrada na literatura consultada qualquer referência à integridade deste reflexo na PA. O ligeiro predomínio de animais com este reflexo normal pode ser explicado pelos componentes motores envolvidos neste processo não se encontrarem afetados. O oposto aconteceu nos animais que apresentavam este reflexo diminuído.

Foram também analisadas outras alterações neurológicas que se encontram em conformidade com os estudos existentes na bibliografia, nomeadamente o envolvimento dos nervos intercostais e frénico, associados a alterações e dificuldades respiratórias derivadas da paresia ou paralisia respiratória. Alguns animais apresentaram hiperestesia à palpação ou manipulação dos membros e, apesar de existir algum grau de perda sensorial nesta doença, este mecanismo que não se encontra bem elucidado (Cuddon, 2002a; Olby, 2004; Dewey & Cerda-Gonzalez, 2008; Vaquero, 2015).

No que concerne às análises laboratoriais, segundo Cuddon (1990); (2002a), Añor (2014) e Vaquero (2015) a PA não apresenta alterações significativas nesse âmbito e o mesmo foi confirmado no presente estudo. Quanto ao aumento da CK, marcador de lesão do músculo esquelético e cardíaco, observado em três cães, este é justificado pela lesão muscular que ocorre associada à atrofia muscular neurogénica grave e generalizada (Wamsley & Alleman, 2004; Dewey & Talarico, 2015b).

Cuddon (1990); (2002a), Añor (2014) e Vaquero (2015) referem que na avaliação radiográfica torácica e abdominal e ecográfica abdominal, não são encontradas alterações significativas, tal como observado nos exames aos animais da população estudada.

As alterações reportadas nas duas ressonâncias magnéticas realizadas são idênticas às referidas por Byun *et al.* (1998), Alkan *et al.* (2009), Mulkey *et al.* (2010) e Zhang *et al.* (2010), em pacientes humanos com SGB, onde se observou uma intensificação pós-contraste e, por vezes, espessamento das raízes nervosas espinhais, especialmente no cone medular e na cauda equina, não existindo alterações nas imagens pré-contraste. Nos casos estudados

foi difícil atribuir um significado clínico às alterações observadas devido à relação entre sinal e ruído de estruturas de pequena dimensão, uma vez que a RM utilizada era de baixo campo.

No que refere à pesquisa de agentes infecciosos, é difícil estabelecer uma relação entre estes agentes e o desenvolvimento de uma PA, dado que estes são fatores ainda sob investigação. Neste estudo, não foi possível obter informação acerca do método usado no diagnóstico dos agentes, ou seja, se foi por PCR ou por serologia. É de salientar a relevância da realização de uma pesquisa serológica (IgG e IgM), uma vez que a IgM é produzida na fase aguda da infeção, enquanto que a IgG, apesar de também surgir na fase aguda, é mais específica e permanece numa fase mais crónica e permanente (Schroeder *et al.*, 2012; Playfair & Chain, 2013). Neste estudo, foi possível observar títulos positivos de protozoários (*Toxoplasma gondii* e o *Neospora caninum*), reportados por diferentes autores como possíveis agentes etiológicos da PA em cães (Greene *et al.*, 1985; Dubey & Lindsay, 1996; Holt *et al.*, 2011).

Em relação à análise de LCR, os resultados, sem alterações obtidas, vão ao encontro do descrito na bibliografia que refere que análise de LCR colhido da cisterna magna não apresenta alterações na maior parte dos cães com PA (Cuddon, 2002a; Añor, 2014).

No que refere à subclassificação da PA consoante a causa, apesar da ligeira superioridade da PA idiopática relativamente à associada a protozoários, esta última poderá ter sido sub-diagnosticada devido ao facto de, a grande parte dos animais não ter realizado estas análises laboratoriais.

Quanto ao número de cães adultos que apresentaram resultados positivos a protozoários, estes vão contra o enunciado na bibliografia que afirma que a PA associada a protozoários é pouco frequente nos animais adultos (Olby, 2004; Dewey & Cerda-Gonzalez, 2008).

Quanto ao tratamento realizado com glucocorticoide após o início do quadro clínico, a falta de informação quanto a doses instituídas, duração do tratamento e resposta do animal ao mesmo, torna de forma bastante limitante a possível análise destes dados. Assim, tornou-se impraticável fazer uma análise deste parâmetro.

O desenvolvimento tardio da rigidez extensora nos MP e as consequentes contraturas musculares em dois animais da população estudada, pode ser explicada pela infeção por protozoários (Olby, 2004; Dewey & Cerda-Gonzalez, 2008; Deplazes, 2010; Dubey & Lappin, 2013).

O tempo de recuperação dos animais que realizaram o tratamento com IgIV foi ligeiramente maior comparado com os animais que apenas realizaram tratamento de suporte. Todavia, o reduzido número de casos e o elevado desvio padrão calculado, não permitem

valorizar esta observação sob o ponto de vista clínico. Porém, resultados obtidos não vão de encontro aos de Hirschvogel e colaboradores (2012).

Quanto ao tempo de recuperação dos 20 cães da população, a maior parte destes recuperou em menos de cinco semanas inclusive, o que está de acordo com a bibliografia que descreve que a maior parte dos animais recupera entre três a seis semanas (Cuddon, 2002a; Olby, 2004). Quanto aos restantes e, uma vez que, segundo Cuddon (2002a) e Vaquero (2015), quanto mais grave a apresentação clínica na altura em que o animal completa a fase progressiva da doença, mais prolongado será o tempo de recuperação, esta pode ser uma possível explicação para os animais com maiores tempos de recuperação. A interpretação da progressão da doença teve como limitação o facto do quadro clínico ser desconhecido no final da mesma.

Como limitações deste trabalho, salienta-se a reduzida dimensão da população que não permitiu retirar conclusões absolutas. Durante o mesmo, houve a ausência de estudos eletrofisiológicos, especialmente nos casos observados entre dezembro de 2014 e novembro de 2015 devido à avaria do equipamento. Foi também impossível realizar análises sanguíneas, de bioquímica sérica e despiste de agentes infecciosos a todos os animais da população, bem como a obtenção de alguns dados relativos aos exames imagiológicos e acompanhamento terapêutico dos animais. Adicionalmente, alguma informação foi obtida através de telefonemas aos proprietários do animal podendo ter comprometido o rigor sob o ponto de vista neurológico.

Este estudo permitiu reunir e analisar informação sobre o diagnóstico, tratamento e monitorização de cães com polirradiculoneurite aguda, podendo servir de base para estudos prospetivos sobre esta afeção neurológica.

5. CONCLUSÃO

Este estudo retrospectivo permitiu descrever uma população de vinte cães com diagnóstico de polirradiculoneurite aguda sob o ponto de vista epidemiológico e clínico, nomeadamente, a apresentação clínica da doença, bem como a sua abordagem diagnóstica e terapêutica.

A maior parte dos animais estudados apresentou um quadro agudo ascendente com consequente tetraparesia não ambulatoria ou tetraplegia flácida e lesão generalizada de NMI e fraqueza cervical bem como em alguns casos défices nos nervos cranianos. Outras alterações neurológicas foram observadas, tais como, a hiperestesia nas extremidades dos membros e a presença de um padrão respiratório apenas abdominal.

As principais limitações deste estudo são inerentes ao défice de alguns exames complementares de diagnóstico, tais como, os estudos eletrofisiológicos e de despiste dos agentes infecciosos associados à PA, nomeadamente o *Toxoplasma gondii* e o *Neospora caninum*. Assim, é de salientar a relevância futura quanto à pesquisa destes agentes infecciosos possíveis ao desenvolvimento de uma PA. O mesmo se aplica no que refere aos sinais sistémicos observados previamente (tosse e diarreia) à doença, na população em estudo.

Apesar da terapêutica com imunoglobulinas intravenosas ser considerada promissora em cães, os resultados observados foram inconclusivos devido à amostra reduzida de animais alvo desta abordagem. Tal facto abre portas à continuidade da utilização deste protocolo e assim reunir mais informação clínica.

Dado que o diagnóstico da doença é feito por exclusão de outras afeções neurológicas que cursam em tetraparesia não ambulatoria ou tetraplegia aguda e/ou crónica com lesão generalizada de NMI, é essencial o Médico Veterinário saber reconhecer os sinais clínicos da doença, a sua abordagem diagnóstica e a sua abordagem terapêutica.

É também relevante salientar que, apesar de ser uma doença com um aparecimento agudo e com uma apresentação clínica intimidante, esta, na maior parte dos casos, tem recuperação espontânea ainda que, por vezes, demorada.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Autores não referidos. (1985). Plasmapheresis and acute Guillain-Barre syndrome. The Guillain-Barre syndrome Study Group. *Neurology*, 35(8),1096-1104.
- Abbas, A.K., Lichtman, A.H.H. & Pillai, S. (2014). Effector Mechanisms of Humoral Immunity. In: Abbas, A.K., Lichtman, A.H.H., Pillai, S. (Eds.) *Cellular and Molecular Immunology*. Elsevier Health Sciences.
- Alkan, O., Yildirim, T., Tokmak, N. & Tan, M. (2009). Spinal MRI Findings of Guillain-Barré Syndrome. *Journal of Radiology Case Reports*, 3(3),25-28.
- Ang, C.W., De Klerk, M.A., Endtz, H.P., Jacobs, B.C., Laman, J.D., van der Meche, F.G. & van Doorn, P.A. (2001). Guillain-Barre syndrome- and Miller Fisher syndrome-associated *Campylobacter jejuni* lipopolysaccharides induce antiGM1 and anti-GQ1b Antibodies in rabbits. *Infect Immun*, 69(4), 2462-2469.
- Ang, C.W., Endtz, H.P., Jacobs, B.C., Laman, J.D., de Klerk, M.A., van der Meche, F.G. & van Doorn, P.A. (2000). *Campylobacter jejuni* lipopolysaccharides from Guillain-Barre syndrome patients induce IgG antiGM1 antibodies in rabbits. *J Neuroimmunol*, 104(2),133-138.
- Ang, C.W., Yuki, N., Jacobs, B.C., Koga, M., Van Doorn, P.A., Schmitz, P.I. & Van Der Meche, F.G. (1999). Rapidly progressive, predominantly motor Guillain-Barre syndrome with antiGalNAc-GD1a antibodies. *Neurology*, 53(9), 2122-2127.
- Añor, S. (2014). Acute lower motor neuron tetraparesis. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, 44(6),1201-1222.
- Anthony, R.M., Wermeling, F. & Ravetch, J.V. (2012). Novel roles for the IgG Fc glycan. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1253, 170 - 180.
- Arnold, J.N., Wormald, M.R., Sim, R.B., Rudd, P.M. & Dwek, R.A. (2007). The impact of glycosylation on the biological function and structure of human immunoglobulins. *Annu Rev Immunol*, 25, 21-50.
- Asthana, P., Vong, J.S., Kumar, G., Chang, R.C., Zhang, G., Sheikh, K.A. & Ma, C.H. (2015). Dissecting the Role of Antiganglioside Antibodies in Guillain-Barre Syndrome: an Animal Model Approach. *Molecular neurobiology*.
- Backer, L.C., Landsberg, J.H., Miller, M., Keel, K. & Taylor, T.K. (2013). Canine cyanotoxin poisonings in the United States (1920s–2012): Review of Suspected and Confirmed Cases from Three Data Sources. *Toxins*, 5(9),1597-1628.
- Bane, V., Lehane, M., Dikshit, M., O’Riordan, A. & Furey, A. (2014). Tetrodotoxin: Chemistry, Toxicity, Source, Distribution and Detection. *Toxins*, 6(2),693-755.
- Barsanti, J.A. (2013). Botulism. In: Greene, C.E. (Ed.) *Infectious Diseases of the Dog and Cat*. Elsevier Health Sciences, pp. 416-422
- Benowitz, L.I. & Popovich, P.G. (2011). Inflammation and axon regeneration. *Current Opinion in Neurology*, 24(6),577-583.
- Bersudsky, M., Rosenberg, P., Rudensky, B. & Wirguin, I. (2000). Lipopolysaccharides of a *Campylobacter coli* isolate from a patient with Guillain-Barre syndrome display ganglioside mimicry. *Neuromuscular Disorders : NMD*, 10(3),182-186.

- Beveridge, I., Coleman, G., Gartrell, W., Hitchman, A. & Whitnall, V. (2004). Tick paralysis of dogs in Victoria due to *Ixodes cornuatus*. *Australian Veterinary Journal*, 82(10), 642-643.
- Bláha, L., Babica, P. & Maršálek, B. (2009). Toxins produced in cyanobacterial water blooms – toxicity and risks. *Interdisciplinary Toxicology*, 2(2), 36-41.
- Blodgett, D.J. (2001). Organophosphate and carbamate insecticides. In: Talcott, P. (Ed.) *Small Animal Toxicology*. W.B. Saunders Company, Philadelphia, pp. 640-652.
- Braund, K.G. & Sharp, N.J.H. (2003). Neurological Examination and Localization. In: Slatter, D.H. (Ed.) *Textbook of Small Animal Surgery*. Saunders, Philadelphia.
- Bruchim, Y., Steinman, A., Markovitz, M., Baneth, G., Elad, D. & Shpigel, N.Y. (2006). Toxicological, bacteriological and serological diagnosis of botulism in a dog. *The Veterinary Record*, 158(22), 768-769.
- Byun, W.M., Park, W.K., Park, B.H., Ahn, S.H., Hwang, M.S. & Chang, J.C. (1998). Guillain-Barre syndrome: MR imaging findings of the spine in eight patients. *Radiology*, 208(1), 137-141.
- Caudie, C., Vial, C., Bancel, J., Petiot, P., Antoine, J.C. & Gonnaud, P.M. (2002). [Antiganglioside autoantibody profiles in Guillain-Barre syndrome]. *Annales de Biologie Clinique*, 60(5), 589-597.
- Chan, A.C. & Carter, P.J. (2010). Therapeutic antibodies for autoimmunity and inflammation. *Nat Rev Immunol*, 10(5), 301-316.
- Coates, J.R. & Shelton, G.D. (2010). Peripheral Neuropathy. In: Bojrab, M.J., Monnet, E. (Eds.) *Mechanisms of Disease in Small Animal Surgery*. Teton NewMedia, Incorporated.
- Cook, S.D. & Dowling, P.C. (1981). The role of autoantibody and immune complexes in the pathogenesis of Guillain-Barre syndrome. *Annals of neurology*, 9 Suppl, 70-79.
- Cooper, B.J. & Spence, I. (1976). Temperature-dependent inhibition of evoked acetylcholine release in tick paralysis. *Nature*, 263(5579), 693-695.
- Cosi, V. & Versino, M. (2006). Guillain-Barre syndrome. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 27 Suppl 1, 47-51.
- Cuddon, P. (1990). Electrophysiological and immunological evaluation in coonhound paralysis. *Proceedings of the 8th Annu Meet Vet Med Forum, ACVIM*, 1009-1012.
- Cuddon, P.A. (1994). Acute canine idiopathic polyradiculoneuropathy - electrophysiology, CSF analysis and immunology. *Proceedings Eighth Annual Symposium of the European Society of Veterinary Neurology*, 34-36.
- Cuddon, P.A. (1998). Electrophysiologic assessment of acute polyradiculoneuropathy in dogs: comparison with Guillain-Barre syndrome in people. *Journal of veterinary internal medicine / American College of Veterinary Internal Medicine*, 12(4), 294-303.
- Cuddon, P.A. (2001). Coonhound paralysis (idiopathic polyradiculoneuritis). In: Tilley, L.P., Smith, F.W.K. (Eds.) *The 5-minute Veterinary Consult*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp. 588-589.
- Cuddon, P.A. (2002a). Acquired canine peripheral neuropathies. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, 32(1), 207-249.

- Cuddon, P.A. (2002b). Electrophysiology in neuromuscular disease. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 32(1), 31-62.
- Cummings, J.F., de Lahunta, A., Holmes, D.F. & Schultz, R.D. (1982). Coonhound paralysis. Further clinical studies and electron microscopic observations. *Acta Neuropathol*, 56(3), 167-178.
- Cummings, J.F., de Lahunta, A., Suter, M.M. & Jacobson, R.H. (1988). Canine protozoan polyradiculoneuritis. *Acta Neuropathol*, 76(1), 46-54.
- Cummings, J.F. & Haas, D.C. (1966). Coonhound paralysis. An acute idiopathic polyradiculoneuritis in dogs resembling the Landry-Guillain-Barre syndrome. *J Neurol Sci*, 4(1), 51-81.
- Dalakas, M. (1996). Autoimmune peripheral neuropathies. In: Rich, R. (Ed.) *Clinical Immunology. Principles and Practice*. Mosby, St Louis, pp. 1377–2095.
- Dalakas, M.C. (2004). Intravenous immunoglobulin in autoimmune neuromuscular diseases. *Jama*, 291(19), 2367-2375.
- Daube, J.R. & Rubin, D.I. (2012). Nerve Conduction Studies. In: Aminoff, M.J. (Ed.) *Electrodiagnosis in Clinical Neurology*. Elsevier Saunders.
- de Lahunta, A. & Glass, E. (2008a). Introduction. In: Delahunta, A., Glass, E. (Eds.) *Veterinary Neuroanatomy & Clinical Neurology*. Elsevier Science Health Science Division.
- de Lahunta, A. & Glass, E. (2008b). Lower Motor Neuron: Spinal Nerve, General Somatic Efferent System *Veterinary Neuroanatomy & Clinical Neurology*. Elsevier Science Health Science Division, pp. 77-133.
- de Lahunta, A., Glass, E.N. & Kent, M. (2014a). Cerebrospinal Fluid and Hydrocephalus. In: de Lahunta, A., Glass, E.N., Kent, M. (Eds.) *Veterinary Neuroanatomy and Clinical Neurology*. Elsevier Health Sciences.
- de Lahunta, A., Glass, E.N. & Kent, M. (2014b). Lower Motor Neuron: Spinal Nerve, General Somatic Efferent System. In: de Lahunta, A., Glass, E.N., Kent, M. (Eds.) *Veterinary Neuroanatomy and Clinical Neurology*. Elsevier Health Sciences.
- Deplazes, P. (2010). Parasitic Neurological Diseases of the Dog and Cat. In: Jaggy, A., Platt, S. (Eds.) *Atlas and Textbook of Small Animal Neurology: An Illustrated Text*. Schluetersche, Germany.
- DeVries, S.E., Galey, F.D., Namikoshi, M. & Woo, J.C. (1993). Clinical and pathologic findings of blue-green algae (*Microcystis aeruginosa*) intoxication in a dog. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation : official publication of the American Association of Veterinary Laboratory Diagnosticians, Inc*, 5(3), 403-408.
- Dewey, C.W., Bailey, C.S., Shelton, G.D., Kass, P.H. & Cardinet, G.H., 3rd (1997). Clinical forms of acquired myasthenia gravis in dogs: 25 cases (1988-1995). *Journal of veterinary internal medicine / American College of Veterinary Internal Medicine*, 11(2), 50-57.
- Dewey, C.W. & Cerda-Gonzalez, S. (2008). Disorders of the Peripheral Nervous System: Mononeuropathies and Polyneuropathies. In: Dewey, C.W. (Ed.) *A Practical Guide to Canine and Feline Neurology*. Wiley-Blackwell.
- Dewey, C.W., Costa, R.C.d. & Ducote, J.M. (2015a). Neurodiagnostics. In: Dewey, C.W., Costa, R.C.d. (Eds.) *Practical Guide to Canine and Feline Neurology*. Wiley.

- Dewey, C.W., Costa, R.C.d. & Thomas, W.B. (2015b). Performing the Neurologic Examination. In: Dewey, C.W., Talarico, L.R. (Eds.) *Practical Guide to Canine and Feline Neurology*. Wiley.
- Dewey, C.W. & da Costa, R.C. (2015). Functional and Dysfunctional Neuroanatomy *Practical Guide to Canine and Feline Neurology*. Wiley.
- Dewey, C.W. & Talarico, L.R. (2015a). Disorders of the Peripheral Nervous System: Mononeuropathies and Polyneuropathies. In: Dewey, C.W., da Costa, R.C. (Eds.) *Practical Guide to Canine and Feline Neurology*. Wiley.
- Dewey, C.W. & Talarico, L.R. (2015b). Myopathies: Disorders of Skeletal Muscle. In: Dewey, C.W., Talarico, L.R. (Eds.) *Practical Guide to Canine and Feline Neurology*. Wiley.
- Dickinson, P.J. & LeCouteur, R.A. (2002). Muscle and nerve biopsy. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, 32(1), 63-102.
- Douglas, M.R. & Winer, J.B. (2006). Guillain-Barre syndrome and its treatment. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 6(10), 1569-1574.
- Dubey, J.P. & Lappin, M.R. (2013). Toxoplasmosis and Neosporosis. In: Greene, C.E. (Ed.) *Infectious Diseases of the Dog and Cat*. Elsevier Health Sciences.
- Dubey, J.P. & Lindsay, D.S. (1996). A review of Neospora caninum and neosporosis. *Veterinary parasitology*, 67(1-2), 1-59.
- Duncan, I.D. (1980). Peripheral nerve disease in the dog and cat. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*, 10(1), 177-211.
- Dyce, K.M., Sack, W.O. & Wensing, C.J.G. (2009). The Nervous System. In: Dyce, K.M., Sack, W.O., Wensing, C.J.G. (Eds.) *Textbook of Veterinary Anatomy*. Elsevier Health Sciences.
- Dyck, P.J. (1990). Invited review: Limitations in predicting pathologic abnormality of nerves from the EMG examination. *Muscle Nerve*, 13(5), 371-375.
- Edgar, J.M. & Garbern, J. (2004). The myelinated axon is dependent on the myelinating cell for support and maintenance: molecules involved. *J Neurosci Res*, 76(5), 593-598.
- Edlow, J.A. & McGillicuddy, D.C. (2008). Tick paralysis. *Infectious Disease Clinics of North America*, 22(3), 397-413.
- Elford, J., Monteiro, R., McKee, M. & Behr, S. (2012). Possible case of blue-green algae (Cyanobacteria) toxicity. *The Veterinary Record*, 171(21), 541-542.
- Espino, L., Suarez, M.L., Mino, N., Goicoa, A., Fidalgo, L.E. & Santamarina, G. (2003). Suspected lasalocid poisoning in three dogs. *Veterinary and Human Toxicology*, 45(5), 241-242.
- Evans, H.E. & de Lahunta, A. (2013). Cranial Nerves. In: Evans, H.E., de Lahunta, A. (Eds.) *Miller's Anatomy of the Dog*. Missouri. Elsevier Health Sciences.
- Faissler, D., Jurina, K., Cauzinille, L., Gaschen, F., Adama, F. & Jaggy, A. (2010). Peripheral Nervous System and Musculature. In: Jaggy, A., Platt, S. (Eds.) *Atlas and Textbook of Small Animal Neurology: An Illustrated Text*. Schluetersche, Germany.
- Feitosa, M.M. & Ushikoshi, W.S. (2001). Utilização de eletroneuromiografia em Medicina Veterinária. *Rev. Educo Conlin. CRMV-SP*, 4(3), 48 - 62.

- Fokke, C., van den Berg, B., Drenthen, J., Walgaard, C., van Doorn, P.A. & Jacobs, B.C. (2014). Diagnosis of Guillain-Barre syndrome and validation of Brighton criteria. *Brain*, 137(Pt 1), 33-43.
- Fokkink, W.J., Selman, M.H., Dortland, J.R., Durmus, B., Kuitwaard, K., Huizinga, R., van Rijs, W., Tio-Gillen, A.P., van Doorn, P.A., Deelder, A.M., Wuhler, M. & Jacobs, B.C. (2014). IgG Fc N-glycosylation in Guillain-Barre syndrome treated with immunoglobulins. *Journal of Proteome Research*, 13(3), 1722-1730.
- Fox, S.M. & Jones, B.R. (2009). Musculoskeletal disorders. In: Schaer, M. (Ed.) *Clinical Medicine of the Dog and Cat*. CRC Press.
- Fridman, W.H. (1991). Fc receptors and immunoglobulin binding factors. *FASEB Journal : Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 5(12), 2684-2690.
- Garosi, L. (2012). Examining the Neurological Emergency. In: Platt, S., Garosi, L. (Eds.) *Small Animal Neurological Emergencies*. London. CRC Press.
- Garosi, L. (2013a). Lesion localization and differential diagnosis. In: Platt, S., Olby, N. (Eds.) *BSAVA Manual of Canine and Feline Neurology*. Gloucester. Wiley.
- Garosi, L. (2013b). The neurological examination. In: Platt, S., Olby, N. (Eds.) *BSAVA Manual of Canine and Feline Neurology*. Gloucester. Wiley, pp. 214-236.
- Gehring, R. & Eggars, B. (2001). Suspected post-vaccinal acute polyradiculoneuritis in a puppy. *Journal of the South African Veterinary Association*, 72(2), 96.
- Glass, E.N. & Kent, M. (2002). The clinical examination for neuromuscular disease. *The Veterinary Clinics of North America. Small animal practice*, 32(1), 1-29.
- Greene, C.E., Cook, J.R., Jr. & Mahaffey, E.A. (1985). Clindamycin for treatment of Toxoplasma polymyositis in a dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 187(6), 631-634.
- Griffiths, I.R. & Duncan, I. (1979). Distal denervating disease: a degenerative neuropathy of the distal motor axon in dogs. *The Journal of Small Animal Practice*, 20(10), 579-592.
- Griffiths, I.R. & Duncan, I.D. (1978). The use of electromyography and nerve conduction studies in the evaluation of lower motor neurone disease or injury. *The Journal of Small Animal Practice*, 19(6), 329-340.
- Haber, P., DeStefano, F., Angulo, F.J., Iskander, J., Shadomy, S.V., Weintraub, E. & Che, R.T. (2004). Guillain-Barré Syndrome Following Influenza Vaccination. *JAMA*, 292(20), 2478-2481.
- Hadden, R.D., Karch, H., Hartung, H.P., Zielasek, J., Weissbrich, B., Schubert, J., Weishaupt, A., Cornblath, D.R., Swan, A.V., Hughes, R.A. & Toyka, K.V. (2001). Preceding infections, immune factors, and outcome in Guillain-Barre syndrome. *Neurology*, 56(6), 758-765.
- Hafer-Macko, C.E., Sheikh, K.A., Li, C.Y., Ho, T.W., Cornblath, D.R., McKhann, G.M., Asbury, A.K. & Griffin, J.W. (1996). Immune attack on the Schwann cell surface in acute inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Annals of Neurology*, 39(5), 625-635.
- Halstead, S.K., O'Hanlon, G.M., Humphreys, P.D., Morrison, D.B., Morgan, B.P., Todd, A.J., Plomp, J.J. & Willison, H.J. (2004). Anti-disialoside antibodies kill perisynaptic Schwann cells and damage motor nerve terminals via membrane attack complex in a murine model of neuropathy. *Brain*, 127(Pt 9), 2109-2123.

- Hamberger, A. & Svennerholm, L. (1971). Composition of gangliosides and phospholipids of neuronal and glial cell enriched fractions. *Journal of Neurochemistry*, 18(10), 1821-1829.
- Hartung, H., Stoll, G. & Toyka, K. (1993). Immune reactions in the peripheral nervous system. In: Dyck, P., Thomas, P. (Eds.) *Peripheral Neuropathy*. WB Saunders, Philadelphia, pp. 418-444.
- He, F., Xu, H., Qin, F., Xu, L., Huang, J. & He, X. (1998). Intermediate myasthenia syndrome following acute organophosphates poisoning--an analysis of 21 cases. *Human & Experimental Toxicology*, 17(1), 40-45.
- Herrtage, M.E. (2009). Endocrine disorders. In: Schaer, M. (Ed.) *Clinical Medicine of the Dog and Cat*. CRC Press.
- Hirschvogel, K., Jurina, K., Steinberg, T.A., Matiassek, L.A., Matiassek, K., Beltran, E. & Fischer, A. (2012). Clinical course of acute canine polyradiculoneuritis following treatment with human IV immunoglobulin. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 48(5), 299-309.
- Hoff, B., Thomson, G. & Graham, K. (2007). Neurotoxic cyanobacterium (blue-green alga) toxicosis in Ontario. *The Canadian Veterinary Journal*, 48(2), 147-147.
- Holliday, T.A. (1992). Electrodiagnostic examination. Somatosensory evoked potentials and electromyography. *The Veterinary Clinics of North America. Small animal practice*, 22(4), 833-857.
- Holt, N., Murray, M., Cuddon, P.A. & Lappin, M.R. (2011). Seroprevalence of various infectious agents in dogs with suspected acute canine polyradiculoneuritis. *Journal of Veterinary Internal Medicine / American College of Veterinary Internal Medicine*, 25(2), 261-266.
- Hopper, K., Aldrich, J. & Haskins, S.C. (2002). The recognition and treatment of the intermediate syndrome of organophosphate poisoning in a dog. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 12(2), 99-103.
- Hughes, R., Rees, J., Smeeton, N. & Winer, J. (1996). Vaccines and Guillain-Barre syndrome. *BMJ (Clinical research ed.)*, 312(7044), 1475-1476.
- Hughes, R.A. & Cornblath, D.R. (2005). Guillain-Barre syndrome. *Lancet*, 366(9497), 1653-1666.
- Hughes, R.A., Hadden, R.D., Gregson, N.A. & Smith, K.J. (1999). Pathogenesis of Guillain-Barre syndrome. *J Neuroimmunol*, 100(1-2), 74-97.
- Hughes, R.A., Newsom-Davis, J.M., Perkin, G.D. & Pierce, J.M. (1978). Controlled trial prednisolone in acute polyneuropathy. *Lancet*, 2(8093), 750-753.
- Hughes, R.A., Raphael, J.C., Swan, A.V. & van Doorn, P.A. (2006). Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barre syndrome. *The Cochrane database of systematic reviews*.
- Hughes, R.A., Swan, A.V., Raphael, J.C., Annane, D., van Koningsveld, R. & van Doorn, P.A. (2007). Immunotherapy for Guillain-Barre syndrome: a systematic review. *Brain*, 130 (Pt 9).
- Hughes, R.A., Swan, A.V. & van Doorn, P.A. (2010). Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barre syndrome. *The Cochrane database of systematic reviews*.
- Hughes, R.A., Swan, A.V. & van Doorn, P.A. (2012). Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barre syndrome. *The Cochrane database of systematic reviews*, 7.

- Hughes, R.A. & van Der Meche, F.G. (2000). Corticosteroids for treating Guillain-Barre syndrome. *The Cochrane database of systematic reviews*.
- Hughes, R.A. & van Doorn, P.A. (2012). Corticosteroids for Guillain-Barre syndrome. *The Cochrane database of systematic reviews*, 8.
- Hughes, R.A., Wijdicks, E.F., Barohn, R., Benson, E., Cornblath, D.R., Hahn, A.F., Meythaler, J.M., Miller, R.G., Sladky, J.T. & Stevens, J.C. (2003). Practice parameter: Immunotherapy for Guillain-Barre syndrome: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 61(6), 736-740.
- Hulett, M.D., Witort, E., Brinkworth, R.I., McKenzie, I. & Hogarth, P.M. (1994). Identification of the IgG binding site of the human low affinity receptor for IgG Fc gamma RII. Enhancement and ablation of binding by site-directed mutagenesis. *Journal of Biological Chemistry*, 269(21).
- Humeau, Y., Doussau, F., Grant, N.J. & Poulain, B. (2000). How botulinum and tetanus neurotoxins block neurotransmitter release. *Biochimie*, 82(5), 427-446.
- Jackson, J., Beveridge, I., Chilton, N.B. & Andrews, R.H. (2007). Distributions of the paralysis ticks *Ixodes cornuatus* and *Ixodes holocyclus* in south-eastern Australia. *Australian Veterinary Journal*, 85(10), 420-424.
- Jacobs, B.C., Rothbarth, P.H., van der Meche, F.G., Herbrink, P., Schmitz, P.I., de Klerk, M.A. & van Doorn, P.A. (1998). The spectrum of antecedent infections in Guillain-Barre syndrome: a case-control study. *Neurology*, 51(4), 1110-1115.
- Jaggy, A. & Spiess, B. (2010). Neurological Examination of Small Animals. In: Jaggy, A., Platt, S. (Eds.) *Atlas and Textbook of Small Animal Neurology: An Illustrated Text*. Schluetersche, Germany.
- Jones, B.R. & Shiel, R. (2009). Neurologic disorders. In: Schaer, M. (Ed.) *Clinical Medicine of the Dog and Cat*. CRC Press.
- Kaida, K., Morita, D., Kanzaki, M., Kamakura, K., Motoyoshi, K., Hirakawa, M. & Kusunoki, S. (2007). Anti-ganglioside complex antibodies associated with severe disability in GBS. *J Neuroimmunol*, 182(1-2), 212-218.
- Kalluri, P., Crowe, C., Reller, M., Gaul, L., Hayslett, J., Barth, S., Eliasberg, S., Ferreira, J., Holt, K., Bengston, S., Hendricks, K. & Sobel, J. (2003). An outbreak of foodborne botulism associated with food sold at a salvage store in Texas. *Clinical infectious diseases : An official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 37(11), 1490-1495.
- Karalliedde, L., Baker, D. & Marrs, T.C. (2006). Organophosphate-induced intermediate syndrome: aetiology and relationships with myopathy. *Toxicological reviews*, 25(1), 1-14.
- Kazatchkine, M.D. & Kaveri, S.V. (2001). Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immune globulin. *The New England journal of medicine*, 345(10), 747-755.
- Kimura, J. (2013a). Electromyography. In: Kimura, J. (Ed.) *Electrodiagnosis in Diseases of Nerve and Muscle : Principles and Practice*. Oxford University Press, EUA.
- Kimura, J. (2013b). Late Response, Reflex and Other Methods. In: Kimura, J. (Ed.) *Electrodiagnosis in Diseases of Nerve and Muscle: Principles and Practice*. Oxford University Press, EUA.

- Kimura, J. (2013c). Nerve conduction studies. In: Kimura, J. (Ed.) *Electrodiagnosis in Diseases of Nerve and Muscle : Principles and Practice: Principles and Practice*. Oxford University Press, EUA.
- King, L.G. & Vite, C.H. (1998). Acute fulminating myasthenia gravis in five dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 212(6), 830-834.
- Kingma, F.J. & Catcott, E.J. (1954). A paralytic syndrome in coonhounds. *Vet Clin N Am*, 35, 115-117.
- Kitchell, R.L. (2013). Introduction to the Nervous System. In: Evans, H.E., de Lahunta, A. (Eds.) *Miller's Anatomy of the Dog*. Elsevier Health Sciences, pp. 563-574.
- Knipper, M., Madeddu, L., Breer, H. & Meldolesi, J. (1986). Black widow spider venom-induced release of neurotransmitters: mammalian synaptosomes are stimulated by a unique venom component (alpha-latrotoxin), insect synaptosomes by multiple components. *Neuroscience*, 19(1), 55-62.
- Long, S.N. & Anderson, T.J. (2004). Tissue biopsy. In: Platt, S., Olby, N. (Eds.) *BSAVA Manual of Canine and Feline Neurology*. Wiley.
- Lorenz, M.D., Coates, J. & Kent, M. (2010a). Confirming a Diagnosis. In: Lorenz, M.D., Coates, J., Kent, M. (Eds.) *Handbook of Veterinary Neurology*. Elsevier Health Sciences.
- Lorenz, M.D., Coates, J. & Kent, M. (2010b). Neurologic History, Neuroanatomy, and Neurologic Examination *Handbook of Veterinary Neurology*. Elsevier Health Sciences.
- Luca, C.J.D. (1997). The use of surface electromyography in biomechanics. *J. Appl. Biomech*, 13, 135-163
- Malik, R. & Farrow, B.R. (1991). Tick paralysis in North America and Australia. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, 21(1), 157-171.
- McDonnell, J. (2012). Acute Paresis and Paralysis. In: Platt, S., Garosi, L. (Eds.) *Small Animal Neurological Emergencies*. CRC Press.
- McGonigal, R., Rowan, E.G., Greenshields, K.N., Halstead, S.K., Humphreys, P.D., Rother, R.P., Furukawa, K. & Willison, H.J. (2010). Anti-GD1a antibodies activate complement and calpain to injure distal motor nodes of Ranvier in mice. *Brain*, 133(Pt 7), 1944-1960.
- Mori, M., Kuwabara, S. & Yuki, N. (2012). Fisher syndrome: clinical features, immunopathogenesis and management. *Expert review of neurotherapeutics*, 12(1), 39-51.
- Motarjemi, Y. (2013). *Encyclopedia of Food Safety*. Elsevier Science.
- Mulkey, S.B., Glasier, C.M., El-Nabbout, B., Walters, W.D., Ionita, C., McCarthy, M.H., Sharp, G.B. & Shbarou, R.M. (2010). Nerve root enhancement on spinal MRI in pediatric Guillain-Barre syndrome. *Pediatric neurology*, 43(4), 263-269.
- Nimmerjahn, F. & Ravetch, J.V. (2007). The antiinflammatory activity of IgG: the intravenous IgG paradox. *J Exp Med*, 204(1), 11-15.
- Nimmerjahn, F. & Ravetch, J.V. (2008). Anti-inflammatory actions of intravenous immunoglobulin. *Annu Rev Immunol*, 26, 513-533.
- Nobile-Orazio, E. & Terenghi, F. (2005). IVIg in idiopathic autoimmune neuropathies: analysis in the light of the latest results. *Journal of neurology*, 252 Suppl 1, I7-13.

- Noden, D.M. & Delahunta, A. (1985). Peripheral nervous system and ear. In: DM, N., Delahunta, A. (Eds.) *The Embryology of Domestic Animals: Developmental Mechanisms and Malformations*. Williams & Wilkins, Baltimore, pp. 120-139.
- Northington, J.W. & Brown, M.J. (1982). Acute canine idiopathic polyneuropathy. A Guillain-Barre-like syndrome in dogs. *J Neurol Sci*, 56(2-3), 259-273.
- O'Hanlon, G.M., Plomp, J.J., Chakrabarti, M., Morrison, I., Wagner, E.R., Goodyear, C.S., Yin, X., Trapp, B.D., Conner, J., Molenaar, P.C., Stewart, S., Rowan, E.G. & Willison, H.J. (2001). Anti-GQ1b ganglioside antibodies mediate complement-dependent destruction of the motor nerve terminal. *Brain*, 124(5), 893-906.
- Olby, N.J. (2004). Tetraparesis. In: Platt, S., Olby, N. (Eds.) *BSAVA Manual of Canine and Feline Neurology*. Wiley, pp. 214-236.
- Olby, N.J. (2013). Tetraparesis. In: Platt, S., Olby, N. (Eds.) *BSAVA Manual of Canine and Feline Neurology*. Wiley, Gloucester.
- Otranto, D., Dantas-Torres, F., Tarallo, V.D., Ramos, R.A., Stanneck, D., Baneth, G. & de Caprariis, D. (2012). Apparent tick paralysis by *Rhipicephalus sanguineus* (Acari: Ixodidae) in dogs. *Veterinary parasitology*, 188(3-4), 325-329.
- Paciello, O., Oliva, G., Gradoni, L., Manna, L., Foglia Manzillo, V., Wojcik, S., Trapani, F. & Papparella, S. (2009). Canine inflammatory myopathy associated with *Leishmania Infantum* infection. *Neuromuscular disorders : NMD*, 19(2), 124-130.
- Panciera, R.J., Ritchey, J.W., Baker, J.E. & DiGregorio, M. (2002). Trigeminal and polyradiculoneuritis in a dog presenting with masticatory muscle atrophy and Horner's syndrome. *Veterinary pathology*, 39(1), 146-149.
- Parent, J. (2010). Clinical approach and lesion localization in patients with spinal diseases. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*, 40(5), 733-753.
- Penderis, J. (2008). Junctionopathies: disorders of the neuromuscular junction. In: Dewey, C.W. (Ed.) *A Practical Guide to Canine and Feline Neurology*. Wiley-Blackwell, Ames
- Penderis, J. (2012). Tetanus and Botulism. In: Platt, S., Garosi, L. (Eds.) *Small Animal Neurological Emergencies*. CRC Press.
- Perez, M.L., Fox, K. & Schaer, M. (2012). A retrospective evaluation of coral snake envenomation in dogs and cats: 20 cases (1996-2011). *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 22(6), 682-689.
- Peterson, M.E. (2006a). Black widow spider envenomation. *Clinical techniques in small animal practice*, 21(4), 187-190.
- Peterson, M.E. (2006b). Snake bite: coral snakes. *Clinical techniques in small animal practice*, 21(4), 183-186.
- Pittman, J., Brainard, B. & Swindells, K. (2012). Neurological Toxicities. In: Platt, S., Garosi, L. (Eds.) *Small Animal Neurological Emergencies*. CRC Press.
- Playfair, J.H.L. & Chain, B.M. (2013). Antibody structure and function. In: Playfair, J.H.L., Chain, B.M. (Eds.) *Immunology at a Glance*. Wiley.
- Popoff, M.R. (2014). Botulinum neurotoxins: more and more diverse and fascinating toxic proteins. *The Journal of Infectious Diseases*, 209(2), 168-169.
- Purves, D., Augustine, G.J., Fitzpatrick, D., Hall, W.c., Lamantia, A.-S., Mcnamara, J.O. & Williams, S.M. (2004). *Studying the Nervous Systems of Humans and Other Animals*.

- In: Purves, D., Augustine, G.J., Fitzpatrick, D., Hall, W.c., Lamantia, A.-S., Mcnamara, J.O., Williams, S.M. (Eds.) *Neuroscience*. Sinauer Associates.
- Raphael, J.C., Chevret, S., Hughes, R.A. & Annane, D. (2002). Plasma exchange for Guillain-Barre syndrome. *The Cochrane database of systematic*.
- Raphael, J.C., Chevret, S., Hughes, R.A. & Annane, D. (2012). Plasma exchange for Guillain-Barre syndrome. *The Cochrane database of systematic reviews*.
- Rauber, A. (1983). Black widow spider bites. *Journal of toxicology. Clinical toxicology*, 21(4-5), 473-485.
- Rhoden, E. (2010). Suspected lasalocid toxicity in a dog. *ACVSc College Science Week*.
- Rich, M.M. & Pinter, M.J. (2001). Sodium channel inactivation in an animal model of acute quadriplegic myopathy. *Annals of neurology*, 50(1), 26-33.
- Rich, M.M., Pinter, M.J., Kraner, S.D. & Barchi, R.L. (1998). Loss of electrical excitability in an animal model of acute quadriplegic myopathy. *Annals of Neurology*, 43(2), 171-179.
- Rinaldi, S. (2013). Update on Guillain-Barré syndrome. *Journal of the Peripheral Nervous System*, 18(2), 99-112.
- Ruehlmann, D., Podell, M., Oglesbee, M. & Dubey, J.P. (1995). Canine neosporosis: a case report and literature review. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 31(2), 174-183.
- Rupp, A., Galban-Horcajo, F., Bianchi, E., Dondi, M., Penderis, J., Cappell, J., Burgess, K., Matiassek, K., McGonigal, R. & Willison, H.J. (2013). Anti-GM2 ganglioside antibodies are a biomarker for acute canine polyradiculoneuritis. *Journal of the peripheral nervous system : JPNS*, 18(1), 75-88.
- Rupp, A., Morrison, I., Barrie, J.A., Halstead, S.K., Townson, K.H., Greenshields, K.N. & Willison, H.J. (2012). Motor nerve terminal destruction and regeneration following anti-ganglioside antibody and complement-mediated injury: an in and ex vivo imaging study in the mouse. *Experimental neurology*, 233(2), 836-848.
- Rutter, C.R., Rozanski, E.A., Sharp, C.R., Powell, L.L. & Kent, M. (2011). Outcome and medical management in dogs with lower motor neuron disease undergoing mechanical ventilation: 14 cases (2003-2009). *Journal of veterinary emergency and critical care*, 21(5), 531-541.
- Scherer, S.S. & Salzer, J.L. (2001). Axon-Schwann cell interactions during peripheral nerve regeneration. In: Jessen, K.R., Richardson, W.D. (Eds.) *Glial Cell Development: Basic Principles and Clinical Relevance*. Oxford University Press, London.
- Schrauwen, E. & Ham, L.v. (1995). Postvaccinal acute polyradiculoneuritis in a young dog. *Progress in Veterinary Neurology*, 6(2), 68-70.
- Schroeder, H.W., Wald, D. & Greenspan, N.S. (2012). Immunoglobulins: Structure and Function. In: Paul, W.E. (Ed.) *Fundamental Immunology*. Wolters Kluwer Health, Philadelphia.
- Schwartz, J.H., Barres, B.A. & Goldman, J.E. (2013). Cell and Molecular Biology of the Neuron. In: Kandel, E. (Ed.) *Principles of Neural Science, Fifth Edition*. McGraw-Hill Education.
- Segev, G., Baneth, G., Levitin, B., Shlosberg, A. & Aroch, I. (2004). Accidental poisoning of 17 dogs with lasalocid. *The Veterinary Record*, 155(6), 174-176.

- Senanayake, N. & Karalliedde, L. (1987). Neurotoxic effects of organophosphorus insecticides. An intermediate syndrome. *The New England Journal of Medicine*, 316(13), 761-763.
- Sharp, N.J.H. & Wheeler, S.J. (2005). *Small Animal Spinal Disorders: Diagnosis and Surgery*. Elsevier Mosby.
- Shelton, G.D. (2002). Myasthenia gravis and disorders of neuromuscular transmission. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*, 32(1), 189-206.
- Shelton, G.D. (2008). Treatment of Myopathies and Neuropathies. In: Bonagura, J.D., Twedt, D.C. (Eds.) *Kirk's Current Veterinary Therapy XIV*. Elsevier Health Sciences, St. Louis.
- Sherman, J., Olby, N. & Halling, K.B. (2013). Rehabilitation of the neurological patient. In: Platt, S., Olby, N. (Eds.) *BSAVA Manual of Canine and Feline Neurology*. Wiley, Gloucester.
- Siegel, A. & Sapru, H.N. (2014a). The neuron. In: Siegel, A., Sapru, H.N. (Eds.) *Essential Neuroscience*. Wolters Kluwer.
- Siegel, A. & Sapru, H.N. (2014b). Organization of the Central Nervous System. In: Siegel, A., Sapru, H.N. (Eds.) *Essential Neuroscience*. Wolters Kluwer.
- Simola, O., Wiberg, M., Jokela, J., Wahlsten, M., Sivonen, K. & Syrja, P. (2012). Pathologic findings and toxin identification in cyanobacterial (*Nodularia spumigena*) intoxication in a dog. *Veterinary pathology*, 49(5), 755-759.
- Simpson, L.L. (2012). *Neuropoisons: Their Pathophysiological Actions*. Springer US.
- Souayah, N., Nasar, A., Suri, M.F. & Qureshi, A.I. (2007). Guillain-Barre syndrome after vaccination in United States a report from the CDC/FDA Vaccine Adverse Event Reporting System. *Vaccine*, 25(29), 5253-5255.
- Srenk, P., Flühmann, G., Muhle, A., Bergamasco, L. & Jaggy, A. (2010). Electrodiagnostics. In: Jaggy, A., Platt, S. (Eds.) *Atlas and Textbook of Small Animal Neurology: An Illustrated Text*. Schluetersche, Germany.
- Stoll, G. & Muller, H.W. (1999). Nerve injury, axonal degeneration and neural regeneration: basic insights. *Brain pathology (Zurich, Switzerland)*, 9(2), 313-325.
- Targett, M. (2004). Making sense of electrophysiological testing of the nervous system. *In Practice*, 26, 432-437.
- Thomson, C.E. & Hahn, C. (2012a). Cranial Nerves *Veterinary Neuroanatomy: A Clinical Approach*. Elsevier Health Sciences UK.
- Thomson, C.E. & Hahn, C. (2012b). Hierarchical organisation in the nervous system *Veterinary Neuroanatomy: A Clinical Approach*. Elsevier Health Sciences UK.
- Thomson, C.E. & Hahn, C. (2012c). Regional neuroanatomy *Veterinary Neuroanatomy: A Clinical Approach*. Elsevier Health Sciences UK.
- Thomson, C.E., Kornegay, J.N. & Stevens, J.B. (1990). Analysis of cerebrospinal fluid from the cerebellomedullary and lumbar cisterns of dogs with focal neurologic disease: 145 cases (1985-1987). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 196(11), 1841-1844.
- Troxel, M.T. (2007). Rapidly Progressive Lower Motor Neuron Diseases in Dogs: Diagnosis & Treatment. *Massachusetts Veterinary Referral Hospital*, 8(3).
- Uemura, E.E. (2015a). Brain Stem *Fundamentals of Canine Neuroanatomy and Neurophysiology*. Wiley.

- Uemura, E.E. (2015b). Motor System *Fundamentals of Canine Neuroanatomy and Neurophysiology*. Wiley.
- Uemura, E.E. (2015c). Neurophysiology. In: Reece, W.O., Erickson, H.H., Goff, J.P., Uemura, E.E. (Eds.) *Dukes' Physiology of Domestic Animals*. Wiley.
- Uemura, E.E. (2015d). Spinal Cord *Fundamentals of Canine Neuroanatomy and Neurophysiology*. Wiley.
- Uriarte, A., Thibaud, J.-L. & Blot, S. (2010). Botulism in 2 urban dogs. *The Canadian Veterinary Journal*, 51(10), 1139-1142.
- Valentine, B.A. & McGavin, M.D. (2013). Skeletal Muscle. In: Zachary, J.F., McGavin, M.D. (Eds.) *Pathologic Basis of Veterinary Disease*. Elsevier Health Sciences.
- van den Berg, B., Walgaard, C., Drenthen, J., Fokke, C., Jacobs, B.C. & van Doorn, P.A. (2014). Guillain-Barre syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. *Nature Reviews. Neurology*, 10(8), 469-482.
- van der Kleij, H., Charles, N., Karimi, K., Mao, Y.-K., Foster, J., Janssen, L., Yang, P.C., Kunze, W., Rivera, J. & Bienenstock, J. (2010). Evidence for Neuronal Expression of Functional Fc (epsilon and gamma) Receptors. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 125(3), 757-760.
- van der Meche, F.G. & Schmitz, P.I. (1992). A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain-Barre syndrome. Dutch Guillain-Barre Study Group. *The New England Journal of Medicine*, 326(17), 1123-1129.
- van der Meche, F.G. & van Doorn, P.A. (1995). Guillain-Barre syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: immune mechanisms and update on current therapies. *Annals of Neurology*, 37, 14-31.
- van Doorn, P.A., Ruts, L. & Jacobs, B.C. (2008). Clinical features, pathogenesis, and treatment of Guillain-Barre syndrome. *The Lancet. Neurology*, 7(10), 939-950.
- van Koningsveld, R., Schmitz, P.I., Meche, F.G., Visser, L.H., Meulstee, J. & van Doorn, P.A. (2004). Effect of methylprednisolone when added to standard treatment with intravenous immunoglobulin for Guillain-Barre syndrome: Randomised trial. *Lancet*, 363(9404), 192-196.
- van Nes, J.J. (1986). An introduction to clinical neuromuscular electrophysiology. *Vet Q.*, 8, 243-250.
- Vaquero, P.M. (2015). Coonhound Paralysis (Acute Polyradiculoneuritis). In: Tilley, L.P., Tilley, L.P., Smith, F.W.K. (Eds.) *Blackwell's Five-Minute Veterinary Consult: Canine and Feline*. Wiley.
- Vargas, M.E. & Barres, B.A. (2007). Why is Wallerian degeneration in the CNS so slow? *Annual Review of Neuroscience*, 30, 153-179.
- Wadia, R.S., Sadagopan, C., Amin, R.B. & Sardesai, H.V. (1974). Neurological manifestations of organophosphorous insecticide poisoning. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 37(7), 841-847.
- Walgaard, C., Jacobs, B.C. & van Doorn, P.A. (2011). Emerging drugs for Guillain-Barre syndrome. *Expert Opinion on Emerging Drugs*, 16(1), 105-120.
- Walling, A.D. & Dickson, G. (2013). Guillain-Barre syndrome. *American Family Physician*, 87(3), 191-197.

- Wamsley, H. & Alleman, A.R. (2004). Clinical pathology. In: Platt, S., Olby, N. (Eds.) *BSAVA Manual of Canine and Feline Neurology*. Wiley.
- Wang, X., So, K.-F. & Xu, X.-M. (2015a). Advances and Challenges for Neural Regeneration Research. In: So, K.-F., Xu, X.-M. (Eds.) *Neural Regeneration*. Elsevier Science.
- Wang, Y., Sun, S., Zhu, J., Cui, L. & Zhang, H.L. (2015b). Biomarkers of Guillain-Barre Syndrome: Some Recent Progress, More Still to Be Explored. *Mediators Inflamm*.
- Willison, H.J. (2005). The immunobiology of Guillain-Barre syndromes. *Journal of the Peripheral Nervous System : JPNS*, 10(2), 94-112.
- Willison, H.J. & Yuki, N. (2002). Peripheral neuropathies and anti-glycolipid antibodies. *Brain*, 125(12), 2591-2625.
- Wood, A., Garosi, L. & Platt, S. (2012). Cerebrospinal Fluid Analysis. In: Platt, S., Garosi, L. (Eds.) *Small Animal Neurological Emergencies*. London. CRC Press.
- Wood, S.A., Selwood, A.I., Rueckert, A., Holland, P.T., Milne, J.R., Smith, K.F., Smits, B., Watts, L.F. & Cary, C.S. (2007). First report of homoanatoxin-a and associated dog neurotoxicosis in New Zealand. *Toxicon : Official Journal of the International Society on Toxicology*, 50(2), 292-301.
- Wouda, W., de Jong, J.K., van Knapen, F. & Walvoort, H.C. (1993). [Neospora caninum as a cause of lameness symptoms in young dogs]. *Tijdschrift Voor Diergeneeskunde*, 118(12), 397-401.
- Yuki, N. & Hartung, H.P. (2012). Guillain-Barre syndrome. *The New England Journal of Medicine*, 366(24), 2294-2304.
- Zhang, H.-L., Wang, J.-M., Zhou, H.-W., Xu, J. & Wu, J. (2010). Magnetic resonance imaging of Guillain-Barré syndrome. *Childs Nerv Syst*, 26(9), 1135-1135.

ANEXOS

Tabela 2 - Resumo esquemático dos 12 nervos cranianos acerca da região que inervam, da sua saída do crânio das principais funções e testes clínicos para a sua avaliação. Adaptado de Uemura (2015a), Lorenz et al. (2010b) e Thomson & Hahn (2012a).

NERVO CRANIANO	REGIÃO	SAÍDA DO CRÂNIO	FUNÇÃO/ INERVAÇÃO	EXAME CLÍNICO	SINAIS DE LESÃO
I olfativo	Telencéfalo (córtex piriforme)	Lâmina crivosa do etmóide	Olfato	Observação comportamental	Anosmia (perda de olfato)
II ótico	Diencefalo	Canal ótico	Visão	Observação comportamental, resposta de ameaça, reflexo pupilar à luz	Anopsia (perda de visão), ausência de resposta de ameaça, ausência de reflexo pupilar à luz direto
III oculomotor	Mesencéfalo	Fissura orbitária	Motor para os músculos extraoculares (reto dorsal, medial e ventral; oblíquo ventral; elevador da pálpebra superior). Inervação parassimpática da pupila (miose)	Movimento ocular (nistagmo fisiológico), reflexo pupilar à luz, posicionamento ocular (estrabismo)	Estrabismo ventrolateral, midríase, ausência de reflexo pupilar à luz direto
IV troclear	Mesencéfalo	Fissura orbitária	Motor do músculo oblíquo dorsal do olho	Posicionamento ocular (estrabismo), movimentos oculares (nistagmo fisiológico)	Normal. Estrabismo dorsomedial no gato
V trigêmio	Metencéfalo ventral	V1 oftálmico – fissura orbitária V2 maxilar – forâmen redondo V3 mandibular – forâmen oval	Motor para os músculos da mastigação e músculo tensor do tímpano. Sensorial para a maior parte da face e cavidade oral	Movimento mandibular voluntário, tônus mandibular, reflexo palpebral, sensibilidade facial, teste de aversão nasal	Atrofia temporomandibular, mastigação assimétrica, paralisia mandibular (lesão bilateral), diminuição do tônus mandibular, perda do reflexo palpebral
VI abducente	Mielencéfalo (rostral e dorsal)	Fissura orbitária	Motor para o músculo reto lateral, retrator do ângulo do olho e músculo trapézio	Movimento ocular lateral, reflexo corneal	Estrabismo medial, visão dupla
VII facial	Mielencéfalo (rostral e ventrolateral)	<i>Foramen Estilomastóide</i>	Motor para os músculos da expressão facial e o músculo trapézio. Inervação parassimpática das glândulas salivares (mandibular, sublingual), lacrimais e nasais. Sensorial para a superfície interior do pavilhão auricular e sensorial e paliativa para dois terços rostrais da língua	Simetria facial, reflexo palpebral, sensibilidade na superfície interior do pavilhão auricular	Paralisia facial, sialorreia
VIII vestibuloclear	Mielencéfalo	Meato acústico interno	Função vestibular e auditiva	Reflexo vestibulo-ocular, postura e marcha, movimentos oculares (nistagmo fisiológico)	Surdez, inclinação da cabeça, nistagmo, ataxia vestibular
IX glossofaríngeo	Mielencéfalo (caudal)	<i>Foramen jugular</i>	Motor para a faringe. Inervação parassimpática das glândulas salivares (parótida e zigomática) Sensorial e paliativa para um terço caudal da língua	Reflexo de deglutição	Disfagia (dificuldades na deglutição)

X vago	Mielencéfalo (caudal)	<i>Foramen jugular</i>	Inervação parassimpática das vísceras Sensorial e motora para a faringe, laringe e vísceras torácicas e abdominais	Reflexo de deglutição, pressão arterial, frequência cardíaca, reflexo oculocardíaco	Dispneia inspiratória, disfagia, afonia
XI acessório	Mielencéfalo (caudal) e medula espinhal cervical	<i>Foramen jugular</i>	Músculo trapézio e parte dos músculos esternocleidomastoideu e braquiocefálico	Movimento e atrofia dos músculos do pescoço	Fraqueza e/ou atrofia muscular cervical
XII hipoglosso	Mielencéfalo (caudal)	Canal do Hipoglosso	Motor somático para os músculos extrínsecos e intrínsecos da língua	Movimento da língua	Atrofia, paralisia e desvio ipsilateral da língua

Tabela 3 - Resumo dos sinais clínicos de lesão de neurónio motor inferior e de lesão de neurónio motor superior. Adaptado de Lorenz et al. (2010b), Glass & Kent (2002), Garosi (2013a) e Añor (2014).

SINAIS CLÍNICOS	NEURÓNIO MOTOR INFERIOR	NEURÓNIO MOTOR SUPERIOR
Avaliação craniana	Variável consoante a doença. Os NC VII, IX e X são comumente afetados em neuropatias generalizadas	Variável consoante a localização
Marcha	Paresia ou plegia flácida dos membros afetados Passada curta Possível presença de <i>bunny-hopping</i> nos membros pélvicos	Paresia ou plegia espástica dos membros afetados Longa passada Marcha rígida
Tónus e massa muscular	Diminuído a ausente Atrofia por desinervação entre sete a dez dias	Aumentado Atrofia por desuso depois de trinta dias
Reflexos espinhais	Diminuídos a ausentes	Normais a aumentados
Sensoriais	Diminuição a ausência nociceptiva e sensorial Parestesia ou hiperestesia das áreas adjacentes	Percepção a estímulo doloroso diminuído caudalmente à lesão

Tabela 4 - Diagnósticos diferenciais das causas mais comuns de tetraparesia de neurónio motor inferior em cães. Adaptado de Añor (2014), Cuddon (2002a), Uriarte *et al.* (2010), Penderis (2012), Barsanti (2013), Edlow & McGillicuddy (2008) e Vaquero (2015).

	POLIRRADICULONEURITE AGUDA	BOTULISMO	PARALISIA DA CARRAÇA	MIASTENIA GRAVIS AGUDA FULMINANTE
Anamnese e apresentação clínica	Em alguns casos, história de mordedura ou arranhão de guaxinim. Sem predisposição racial ou etária Tetraparesia ou tetraplegia aguda, bilateral, progressiva e ascendente/cranial	História de ingestão de carne crua, estragada ou putrefacta Sem predisposição racial ou idade associada Tetraparesia ou tetraplegia rápida, aguda, flácida e progressiva	Presença de picadas de carraça ou de fêmeas fixadas História recente de viagem a uma zona endêmica (EUA ou Austrália) Sem predisposição racial ou etária Tetraparesia ou tetraplegia aguda de neurónio motor inferior	Predisposição racial (<i>Akita</i> , raças <i>Terrier</i> , Braco alemão, Chihuahua, Pastor Alemão, Golden e Labrador Retriever e Teckel) Regurgitação e fraqueza muscular graves (tetraparesia) que se desenvolvem de forma aguda e progridem rapidamente
Sinais clínicos neurológicos				
Função motora	Gravemente diminuída a ausente	Gravemente diminuída a ausente	Diminuída, mas alguma função motora pode encontrar-se presente	Fraqueza muscular acentuada (tetraparesia), pode ser episódica inicialmente
Função sensorial	Sem alterações	Sem alterações	Sem alterações	Sem alterações
Função autonómica	Sem alterações	Alterações no ritmo cardíaco, midríase com reflexo pupilar à luz diminuído, obstipação, retenção urinária ou incontinência urinária, queratoconjuntivite seca, megaesófago	Alterações cardiovasculares, respiratórias, urinárias e megaesófago na forma Australiana (midríase na fase avançada), anisocoria, Síndrome de Horner	Megaesófago, hipersalivação, possível retenção urinária
Nervos cranianos	Disfonia ou afonia, possível fraqueza facial	Disfonia ou afonia, reflexo de engasgo diminuído, paralisia facial, disfagia, tônus muscular mandibular diminuído	Disfonia ou afonia, reflexo de engasgo diminuído (forma Australiana), paralisia facial unilateral	Disfonia ou afonia, fraqueza palpebral (diminuição do reflexo palpebral) e laríngea, possível disfagia
Reflexos espinhais	Diminuídos a ausentes	Diminuídos a ausentes	Diminuídos (reflexo flexor é o primeiro a se encontrar afetado). Normorreflexia em casos de gravidade moderada Diminuição unilateral do reflexo do músculo cutâneo do tronco	Poucas evidências de hiporreflexia Podem encontrar-se preservados
Outros sinais clínicos	Possível hiperestesia nas extremidades e/ou dorso	Ausência de hiperestesia	Ausência de hiperestesia	Ausência de hiperestesia

Exames complementares de diagnóstico				
Electromiografia (EMG)	Potenciais de fibrilação e ondas agudas positivas. Alterações apenas observadas depois do quarto dia após o aparecimento dos sinais clínicos neurológicos	Normal	Normal	Normal
Velocidade de condução nervosa motora (VCNM)	Normal ou ligeiramente aumentada Potencial de ação muscular composto de amplitude diminuída e dispersa	Normal ou ligeiramente aumentada Potencial de ação muscular composto de amplitude diminuída, sem dispersão	Normal ou ligeiramente aumentada Potencial de ação muscular composto com tamanho diminuído	Normal
Onda F	Período de latência aumentado, rácio da onda F prolongado Onda F pode estar ausente	Normal	Normal	Normal
Estimulação repetitiva	Normal	Pequena diminuição da amplitude em taxas de estimulação baixas e aumento da amplitude em taxas de estimulação altas	Normal	Redução gradual da resposta a taxas de estimulação baixas
Análise do líquido cefalorraquidiano (LCR)	Aumento na concentração microproteica com contagem leucocitária normal (dissociação albumino-citológica) em LCR da região lombar	Sem alterações	Sem alterações	Sem alterações