



## Fisiopatologia do trauma e da compressão à medula espinhal de cães e gatos

(Pathophysiology of spinal cord trauma and compression in dogs and cats)

### "Revisão/Review"

MS Severo<sup>A(\*)</sup>, EA Tudury<sup>A</sup>, MVB Arias<sup>B</sup>

<sup>A</sup>Setor de Neurocirurgia e Ortopedia - Área de Clínica Cirúrgica, Departamento de Medicina Veterinária da Universidade Federal Rural de Pernambuco. Av. Dom Manoel de Medeiros, s/n, Dois Irmãos, 52171-900 Recife-PE/Brasil.

<sup>B</sup>Departamento de Clínicas Veterinárias, Universidade Estadual de Londrina (UEL), Londrina-PR/Brasil.

#### Resumo

O trauma medular é uma das entidades neurológicas mais frequentes e mais graves na prática clínica por produzir lesões que podem levar a conseqüências irreversíveis à saúde do animal. A lesão à medula espinhal pode ser aguda ou crônica iniciando uma seqüência de eventos vasculares, bioquímicos e inflamatórios, que resultam no desenvolvimento de lesões teciduais secundárias, levando à destruição progressiva do tecido neuronal. A lesão aguda pode resultar de extrusão de disco intervertebral, êmbolo fibrocartilaginoso ou traumatismo vertebral, e pode provocar interrupção anatômica, compressão, concussão e/ou isquemia à medula espinhal. A lesão medular crônica pode vir acompanhada de compressão progressiva da medula espinhal e provir de protrusão de disco, neoplasias e instabilidade vertebral.

**Palavras-chave:** medula espinhal, cães, gatos.

#### Abstract

Spinal cord trauma is one of the most frequent and serious neurologic entity in clinical practice, due to production of lesions that can take to irrevervible consequences to animal health. Spinal cord injury can be acute or chronic initiating a sequence of vascular, biochemical and inflammatory events that result in development of secondary injury taking to a progressive destruction of neuronal tissue. Acute spinal cord injury can result of the intervertebral disc extrusion, fibrocartilaginous emboli or spinal trauma, and can produce anatomic interruption, compression, concussion and/or spinal cord ischemia. Chronic spinal cord injury can be accompanied of progressive compression to the spinal cord and come of intervertebral disc protrusion, tumors and vertebral instability.

**Key-words:** spinal cord, dogs, cats.

#### Introdução

A disfunção da medula espinhal ocorre comumente em cães e gatos e pode ser decorrente de causas exógenas ou endógenas (BAGLEY et al., 1999). A lesão de origem endógena geralmente decorre de extrusão ou protrusão de disco intervertebral, fraturas patológicas, anormalidades congênitas e instabilidade. Fatores exógenos incluem traumas automobilísticos, projéteis (lesões por armas de fogo), quedas e lesões provocadas

por outros animais e por objetos (SHORES, 1992).

São quatro os mecanismos básicos de lesão aguda à medula espinhal: interrupção anatômica, compressão, concussão e isquemia. A interrupção anatômica do parênquima da medula espinhal é a laceração física ou outras lesões diretas ao tecido nervoso, cujos efeitos são, de maneira geral, clinicamente considerados como não tratáveis. A compressão à medula espinhal decorre da

(\*) Autora para correspondência/Corresponding author (mairasevero@yahoo.com.br).

presença de uma massa, conduzindo ao aumento da pressão no interior do canal vertebral. É comumente causada por extrusão discal ou tumores, acometendo primeiramente a substância branca da medula espinhal (KRAUS, 2000). A quantidade de compressão medular decorrente da extrusão de disco é determinada pela massa do núcleo extruso degenerado dentro do canal, da proporção do diâmetro do canal vertebral em relação ao diâmetro da medula espinhal e da quantidade relativa de desidratação do disco degenerado (SHORES, 1992). As lesões medulares na região torácica, por exemplo, costumam ser mais severas, devido ao reduzido tamanho do lúmen do canal espinhal (BERGMAN et al., 2000).

A concussão decorre de um impacto agudo à medula espinhal, geralmente causado por fraturas e luxações vertebrais ou extrusão explosiva do disco intervertebral. O impacto dá início à cascata de eventos destrutivos, precipitados por um episódio isquêmico na substância cinzenta central (KRAUS, 2000). A concussão medular é determinada pela força (velocidade x massa) do núcleo pulposo ou da fratura/luxação ao impactar a medula espinhal (SHORES, 1992).

Isquemia é a interrupção do suprimento sanguíneo arterial para a medula espinhal, observada, por exemplo, na protrusão de disco e em casos de êmbolo fibrocartilaginosa, podendo ser permanente ou transitória (KRAUS, 2000). Este processo está relacionado à perda da auto-regulação do fluxo sanguíneo no segmento medular lesionado (FRANCEL et al., 1993) e sua extensão depende da severidade da lesão inicial, sendo de caráter progressivo (JEFFERY, 1995).

Os déficits neurológicos que seguem a lesão traumática aguda à medula espinhal resultam da interrupção mecânica direta (lesão primária) das vias neuronais, instantaneamente após o evento traumático, assim como das lesões teciduais secundárias que se desenvolvem dentro de um período de horas a dias depois da lesão primária (JANSSENS, 1991; BRAUND, 1994).

### Fisiopatologia do Trauma e da Compressão Aguda

A lesão primária à medula espinhal ocorre no momento do trauma e envolve a ruptura e o esmagamento de elementos neuronais e vasculares (COUGHLAN, 1993; BRAUND, 1994). Inclui a ruptura de axônios, corpos celulares nervosos e estruturas de suporte (células da glia) resultando em interrupção fisiológica e/ou morfológica dos impulsos nervosos (RUCKER, 1990; BAGLEY et al., 1999). A lesão primária inicia a cascata de eventos destrutivos (lesão secundária) que levam à perda do tecido neuronal que escapou de danos irreversíveis durante a lesão primária (COUGHLAN, 1993).

Vários eventos sistêmicos, focais e celulares caracterizam as lesões secundárias e resultam em várias mudanças biomecânicas e patológicas, que podem causar deterioração funcional e comprometer a integridade estrutural da medula espinhal (SHORES, 1992; BERGMAN et al., 2000).

#### 1. *Efeitos imediatos*

Imediatamente após o impacto à medula espinhal, existe um bloqueio total da condução nervosa devido ao efluxo de potássio advindo das células lesadas mecanicamente. A mudança da quantidade de potássio extracelular e intracelular vai promover a despolarização e conseqüente bloqueio da condução (JANSSENS, 1991; JEFFERY, 1995).

#### 2. *Anormalidades vasculares*

Após o trauma, ocorre perda da auto-regulação do fluxo sanguíneo no segmento medular lesado e a pressão de perfusão torna-se diretamente relacionada à pressão arterial sistêmica (COUGHLAN, 1993; CAMBRIDGE e BAGLEY, 1997; OLBY, 1999). O fluxo sanguíneo da substância cinzenta é drasticamente reduzido durante as primeiras duas horas e permanece em níveis baixos dentro das primeiras 24 horas (JANSSENS, 1991; JEFFERY, 1995). O fluxo sanguíneo da substância branca também é reduzido inicialmente, dentro de uma a seis

horas após a lesão, mas retorna ao normal, podendo, de acordo com alguns estudos, aumentar dentro de 24 horas (JEFFERY, 1995).

A concentração de substâncias vasoconstritoras (como por exemplo a prostaglandina  $PGF_{2\alpha}$  e o tromboxano  $A_2$ ) aumenta no segmento lesado e a hipotensão sistêmica que ocorre após o trauma pode causar o declínio do fluxo sanguíneo levando à isquemia neuronal. O tromboxano  $A_2$ , além de ser um potente vasoconstritor, facilita fortemente a agregação plaquetária, comprometendo assim a microcirculação (RUCKER, 1990; COUGHLAN, 1993). O decréscimo da perfusão na área lesada reduz o suprimento de oxigênio e energia para os neurônios e células da glia, causando dano à membrana celular, promovendo assim o aumento da sua permeabilidade (OLBY e JEFFERY, 2003).

Como a medula espinhal situa-se dentro de um canal vertebral não expansivo, a compressão tende a distribuir pressão transversalmente por todo o seu parênquima, comprometendo sua função, porém a substância cinzenta é relativamente preservada nesse processo. A habilidade da medula espinhal em regular o fluxo sanguíneo e os níveis de dióxido de carbono, diminui. A medula espinhal tenta se preservar, e perde mielina e axônios, para acomodar o material do disco extruso (KRAUS, 2000). As mudanças patológicas induzidas pela compressão incluem demielinização, edema, degeneração axonal e necrose neuronal. As causas dessas mudanças são a diminuição da perfusão local, a obstrução da drenagem venosa e os efeitos diretos da pressão sobre a função celular. A compressão do sistema nervoso central (SNC) é tipicamente associada com o desenvolvimento de edema vasogênico, que ocorre devido à obstrução da drenagem venosa e a mudanças na permeabilidade dos vasos (OLBY e JEFFERY, 2003).

Na lesão concussiva, após o impacto, o fluxo sanguíneo na medula espinhal diminui (KRAUS, 2000). Cinco minutos após lesão

concussiva severa, ocorre hemorragia na substância cinzenta, com decréscimo generalizado no fluxo sanguíneo medular (JEFFERY, 1995). A isquemia decorrente da lesão concussiva afeta especialmente a substância cinzenta da medula espinhal, devido à sua maior exigência de oxigênio e glicose e ao seu maior suprimento sanguíneo, quando comparado à substância branca (RUCKER, 1990).

Dentre os vários fatores relacionados ao desenvolvimento da isquemia após a lesão concussiva, inclui-se o vasoespasm induzido pelas catecolaminas, o dano e o vasoespasm microvascular direto, a ativação excessiva de neurotransmissores excitatórios, o acúmulo de cálcio intracelular e a peroxidação lipídica. A isquemia resulta em perda da integridade do endotélio microvascular e extravasamento de fluido e componentes sanguíneos dentro do parênquima da substância cinzenta. A substância branca é relativamente resistente aos efeitos da isquemia e seu fluxo sanguíneo pode retornar ao normal ou até aumentar dentro de 24 horas após a lesão (KRAUS, 2000).

Durante a isquemia há um esgotamento das reservas de adenosina trifosfato (ATP) e um acúmulo de produtos do metabolismo celular, levando à produção de radicais livres. Os radicais livres são moléculas muito reativas e instáveis, que são desativadas geralmente por um sistema varredor de radicais livres e por outros antioxidantes (CAMBRIDGE e BAGLEY, 1997). Estas moléculas atacam preferencialmente a porção fosfolipídica da membrana celular, desencadeando o processo denominado “peroxidação lipídica” (BRAUGHLER e HALL, 1989; OLBY, 1999).

A necrose hemorrágica traumática inicia-se dentro da substância cinzenta e se propaga para a substância branca. Li et al. (1996) demonstraram a ocorrência de apoptose (“suicídio” programado) que resulta em perda progressiva das células do parênquima da medula espinhal, primariamente oligodendrócitos. A perda

destas células reduz os níveis de mielina dos axônios, resultando em disfunção neurológica. A privação de fatores tróficos parece ser a causa dos oligodendrócitos e neurônios motores entrarem no processo de apoptose.

A lesão medular compressiva pode exacerbar os eventos isquêmicos da lesão concussiva, à medida que ocorre o edema vasogênico associado ao aumento da pressão intraparenquimatosa. O comprometimento da substância cinzenta, causado pelo edema vasogênico da compressão, leva a transtornos axonais e exposição dos oligodendrócitos a agentes lesivos, exacerbando a apoptose celular (KRAUS, 2000).

### 3. *Eventos bioquímicos*

Em associação à redução do fluxo sanguíneo na medula espinhal, ocorrem mudanças metabólicas severas quase que imediatamente após a lesão (BRAUND, 1993). Após o trauma, há um aumento rápido das concentrações de cálcio intracelular (OLBY, 1999), que surge devido ao aumento da permeabilidade da membrana, à abertura dos canais de cálcio e também como resultado da interação do L-glutamato (neurotransmissor liberado após a lesão) com o receptor N-metil D-aspartato (NMDA) (JANSSENS, 1991; JEFFERY, 1995). Os canais de cálcio sensíveis abrem-se em um potencial de membrana específico, permitindo a entrada de cálcio que, em certas ocasiões, pode até provocar a morte neuronal.

O L-glutamato é o maior neurotransmissor excitatório do SNC de mamíferos e existem vários tipos de receptores de glutamato nas membranas pós-sinápticas. Um desses receptores é o NMDA (N-metil D-aspartato) (COUGHLAN, 1993; OLBY, 1999). O neurotransmissor age com o NMDA para abrir canais de íons, permitindo aumento intracelular de sódio, cloretos e cálcio (JEFFERY, 1995). Normalmente as concentrações de glutamato extracelular são reguladas por um mecanismo ativo e eficiente efetuado por astrócitos. O dano mecânico aos neurônios, associado à falta de energia local, resulta em aumento da liberação neuronal de glutamato e decréscimo da ação do

mecanismo dos astrócitos sob o mesmo, elevando sua concentração a níveis tóxicos. A interação do glutamato com o receptor NMDA provoca o aumento rápido do sódio intracelular e um aumento mais gradual do cálcio intracelular (OLBY e JEFFERY, 2003).

O aumento da concentração do cálcio intracelular ativa proteases como a calpaína e a caspase, que destroem o citoesqueleto e o DNA cromossomal, iniciando a necrose (calpaína) e a apoptose (calpaína e caspase). Ativa também a fosfolipase A<sub>2</sub> produzindo assim eicosanóides, iniciando a resposta inflamatória (BARTHOLDI e SCHWAB, 1997; OLBY, 1999). A ativação da fosfolipase A<sub>2</sub> desencadeia a produção de leucotrienos, tromboxanos, histamina e prostaglandinas do ácido araquidônico. O aumento dos níveis de prostaglandinas causa o aumento da permeabilidade vascular e vasoconstricção ou vasodilatação. Ocorre também alteração da função plaquetária, que pode causar obstrução de vasos sanguíneos e liberação de serotonina (5HT - 5 hidroxitriptamina), que também ativa a permeabilidade vascular, favorecendo a formação de edema (JANSSENS, 1991).

A peroxidação lipídica prejudica a atividade de enzimas neuronais chave como a (Na<sup>+</sup> + K<sup>+</sup>) adenosina trifosfato, largamente responsável pela manutenção do potencial de repouso neuronal (BRAUGHLER e HALL, 1989). Este processo é acelerado por catalisadores como ferro, cobre e produtos da degradação da hemoglobina, como a hematina (ANDERSON et al., 1985; BRAUND et al., 1990).

Imediatamente após a lesão à medula espinhal, os níveis teciduais de subprodutos dos ácidos graxos polinsaturados (malondialdeído e 25-hidroxicolesterol) aumentam, enquanto os níveis de antioxidantes endógenos como o alfa-tocoferol (vitamina E) diminuem (BRAUND, 1993).

### 4. *Reação inflamatória*

A lesão traumática ao SNC inicia rapidamente a resposta inflamatória que contribui para a lesão secundária que se desenvolve após o primeiro impacto (OLBY e JEFFERY, 2003). Tal resposta inflamatória

resulta na produção de uma variedade de citotoxinas e agentes protetores. O recrutamento de células inflamatórias para o local de lesão à medula espinhal atrasa o desenvolvimento da morte celular secundária aguda, porém coincide com a demielinização axonal e morte neuronal crônica (OLBY, 1999). As células microgliciais liberam citocinas, interleucina-1, fator alfa de necrose tumoral e produtos tóxicos potentes como o peróxido de hidrogênio, óxido nítrico e proteinases, dentro de minutos da ocorrência da lesão.

Dois fases de infiltração celular ocorrem com o desenvolvimento da resposta inflamatória na lesão da medula espinhal. Inicialmente há um influxo de neutrófilos que atingem níveis máximos dentro de poucas horas, com posterior influxo de macrófagos que atinge nível máximo dentro de cinco a sete dias (DUSART e SCHWAB, 1994). Esta segunda fase de infiltração celular coincide com a demielinização secundária e perda de axônios.

Os achados da reação inflamatória aguda na medula espinhal traumatizada envolvem a presença de leucócitos polimorfonucleares fagocíticos no interior e adjacente às paredes vasculares e às áreas de hemorragia, sugerindo a possibilidade do trauma induzir a ativação das lipases das membranas, hidrolizando os fosfolípídeos das mesmas e liberando vários ácidos graxos, mais notadamente o ácido araquidônico. (OLBY e JEFFERY, 2003). Os mediadores inflamatórios (interleucina-1, fator alfa de necrose tumoral, ácido araquidônico, prostaglandina E<sub>2</sub>, e leucotrieno B<sub>4</sub>), têm efeitos prejudiciais na condução iônica e transmissão sináptica e, desta maneira, podem antecipadamente alterar a função neuronal (SMITH e McDONALD, 1999).

### 5. Opióides e receptores opiáceos

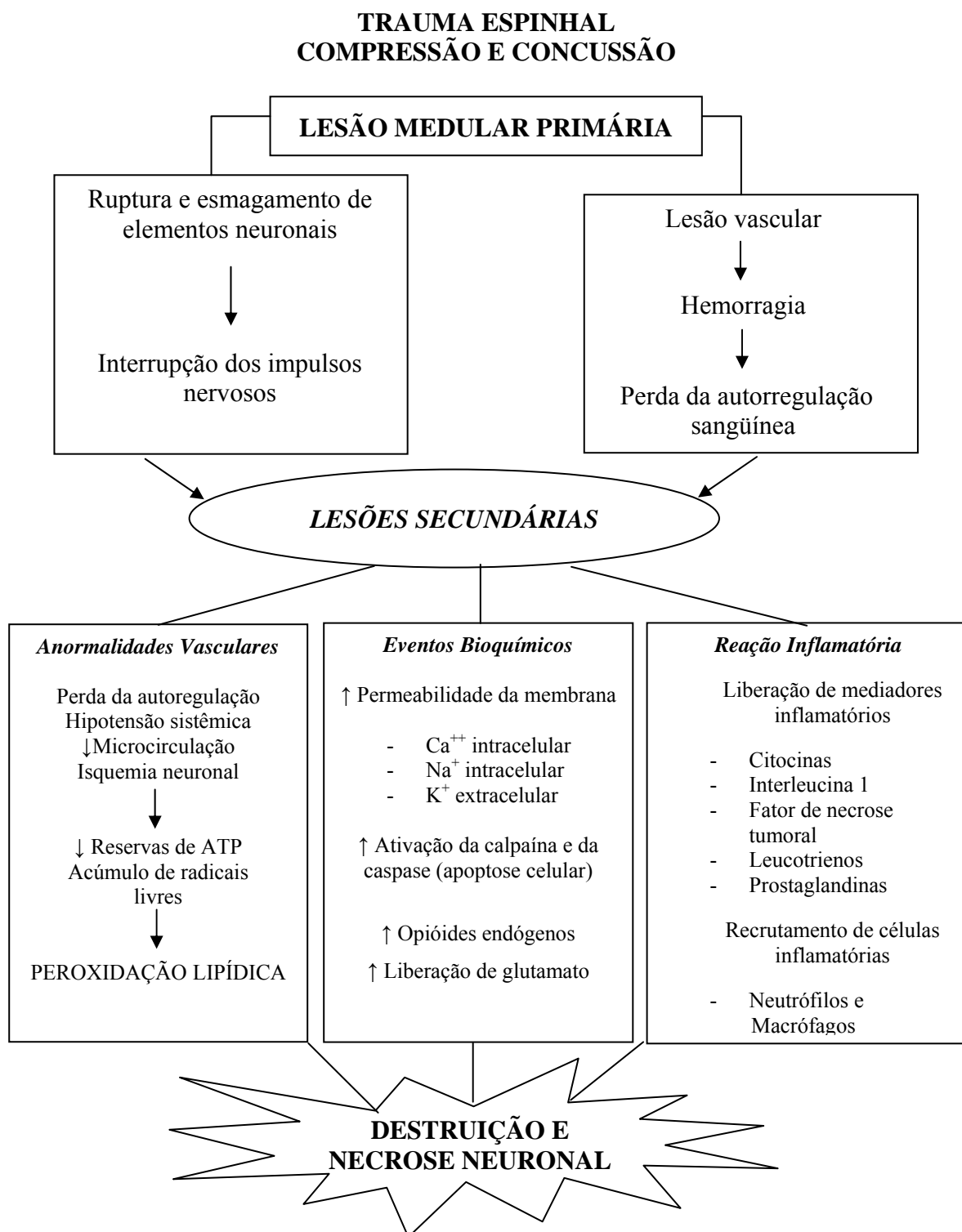
Braund et al. (1990) e Olby (1999) verificaram que os opióides endógenos contribuem para a ocorrência de isquemia, através da atuação no fluxo sanguíneo da microcirculação da medula espinhal. Os

opióides elevam os níveis de endorfinas resultando em hipotensão sistêmica. A hipotensão reduz o fluxo sanguíneo na medula espinhal e agrava a isquemia (BERGMAN et al., 2000). Braund (1993) sugeriu que a dinorfina, um opióide endógeno derivado da proencefalina beta, tem seletividade pelo receptor opióide kappa, e pode ser o fator opióide patológico no trauma medular.

### Fisiopatologia da Compressão Crônica

A compressão medular persistente ou de desenvolvimento lento levará, a longo prazo, à lesão medular similar a que ocorre na concussão aguda. Entretanto, durante a compressão crônica, a medula espinhal tem uma notável habilidade de compensar o deslocamento induzindo mudanças de sua forma. Dois fatores são responsáveis pelos sinais clínicos observados na compressão medular crônica: a força mecânica direta e o suprimento sanguíneo comprometido. A deformidade mecânica é facilmente produzida na medula espinhal por esta ser constituída por tecido macio e delicado. As forças mecânicas sozinhas são capazes de alterar a condução normal de impulsos nervosos (JEFFERY, 1995).

A compressão à medula espinhal pode resultar em comprometimentos arterial e venoso progressivos. Estudos radiográficos em cães demonstraram bloqueio dos plexos venosos vertebrais (seios venosos), devido ao colapso das veias meníngeas. A compressão resulta na diminuição da drenagem venosa, estase, hipóxia e necrose do tecido medular (VANDEVELDE e WOLF, 1993). As alterações histológicas observadas na compressão lenta à medula espinhal são vacuolização, perda de mielina e edema axonal na substância branca (KRAUS, 2000). O edema é uma seqüela comum observada na compressão à medula espinhal, provavelmente em parte pela oclusão da drenagem dos vasos (OLBY e JEFFERY, 2003). É questionável, entretanto, se o bloqueio das artérias é fator importante na compressão medular crônica, pois em microangiografias não foi observado tal efeito (VANDEVELDE e WOLF, 1993).



**Esquema 1** – Principais eventos vasculares, bioquímicos e inflamatórios envolvidos no trauma à medula espinhal de cães e gatos.

As diferenças entre os mecanismos das lesões aguda e crônica à medula espinhal podem estar relacionadas ao tipo de vaso afetado pela lesão. Durante a doença compressiva crônica, as veias são preferencialmente afetadas (JEFFERY, 1995). Existe o predomínio de lesões como demielinização e degeneração walleriana nos tratos espinhais da substância branca, entretanto, também pode existir dano à substância cinzenta. O mecanismo de lesão isquêmica à medula espinhal na doença compressiva é similar à que ocorre na lesão concussiva aguda; entretanto procede mais lentamente, sendo então mais sensível à intervenção médica e cirúrgica (JEFFERY, 1995).

Quando pequeno volume de material discal prolapsa para o interior do canal vertebral, há produção de uma força dinâmica mínima, levando assim a sinais clínicos brandos. Na compressão crônica a força dinâmica é baixa e a medula espinhal pode lançar mão de mecanismos compensatórios ao deslocamento que se desenvolveu. Quando a compressão supera os mecanismos compensatórios, desenvolve-se hipóxia local, assim como demielinização, degeneração axonal e malácia. As mudanças patológicas na compressão medular crônica são, muitas vezes, confinadas à substância branca (TOOMBS e WATERS, 2003). No esquema I encontra-se a seqüência dos principais eventos vasculares, bioquímicos e inflamatórios envolvidos na lesão concussiva e compressiva à medula espinhal de cães e gatos.

#### Considerações Finais

O trauma e a compressão à medula espinhal levam ao desenvolvimento de eventos vasculares, bioquímicos e inflamatórios, que podem provocar danos irreversíveis ao parênquima neuronal. O conhecimento e a compreensão dos transtornos fisiopatológicos que ocorrem após estes tipos de lesões da medula espinhal são de extrema importância, por possibilitar a adoção de medidas adequadas. Tais medidas

visam à interrupção da destruição progressiva ao tecido medular, auxiliando no desenvolvimento de pesquisas que possam proporcionar assim a possibilidade de recuperação funcional do paciente.

#### **Referências**

- ANDERSON, D.K. et al. Spinal cord injury and protection. **Annals of Emergency Medicine**, v.14, p.816-820, 1985.
- BAGLEY, R.S. et al. Exogenous spinal trauma: clinical assessment and initial management. **Veterinary Neurology**, v.21, n.12, p.1138-1143, 1999.
- BARTHOLDI, D.; SCHWAB, M.E. Expression of pro-inflammatory cytokine and chemokine mRNA upon experimental spinal cord injury in mouse: An in situ hybridization study. **European Journal of Neuroscience**, v.9, p.1422-1438, 1997.
- BERGMAN, R. et al. Acute spinal cord trauma: mechanisms and clinical syndromes. **Veterinary Medicine**, v.95, n.11, p.846-850, 2000.
- BRAUGHLER, J.M.; HALL, E.D. Central nervous system trauma and stroke. 1. Biochemical considerations for oxygen radical formation and lipid peroxidation. **Free Radical Biology and Medicine**, v.6, p.289-301, 1989.
- BRAUND, K.G. Acute spinal cord trauma. In: BOJRAB, M.S. et al. **Diseases Mechanisms in Small Animal Surgery**. 2ª ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993, p.1140-1157.
- BRAUND, K.G. Spinal trauma. In: \_\_\_\_\_. **Clinical Syndromes in Veterinary Neurology**. 2ª ed. St. Louis: Mosby, 1994. p.261-266.
- BRAUND, K.G. et al. The etiology, pathology, and pathophysiology of acute spinal cord trauma. **Veterinary Medicine**, v.85, p.684-691, 1990.
- CAMBRIDGE, A.J.; BAGLEY, R.S. Traumatismo espinhal: evaluación clínica e tratamiento. **Waltham Focus**, v.7, n.3, p.20-26, 1997.
- COUGHLAN, A.R. Secondary injury mechanisms in acute spinal cord trauma. **Journal of Small Animal Practice**, v.34, p.117-122, 1993.
- DUSART, I.; SCHWAB, M.E. Secondary cell death and the inflammatory reaction after dorsal hemisection of the rat spinal cord. **European Journal of Neuroscience**, v.6, p.712-724, 1994.

FRANCEL, P.C. et al. Limiting ischemic spinal cord injury using a free radical scavenger 21-aminosteroid and/or cerebrospinal fluid drainage. **Journal of Neurosurgery**, v.79, p.742-751, 1993.

JANSSENS, L.A.A. Mechanical and pathophysiological aspects of acute spinal cord trauma. **Journal of Small Animal Practice**, v.32, p.527-579, 1991.

JEFFERY, N.D. Pathophysiology of spinal cord injury. In: **Handbook of Small Animal Spinal Surgery**. London: W.B. Saunders, 1995. p.64-71.

KRAUS, K.H. Medical management of acute spinal cord disease. In: KIRK, R.W. **Current Veterinary Therapy XIII. Small Animal Practice**. Philadelphia: W.B. Saunders, 2000. p.186-190.

LI, G.L. et al. Apoptosis and expression of Bcl-2 after compression trauma to rat spinal cord. **Journal of Neuropathology and Experimental Neurology**, v.55, p.280-289, 1996.

OLBY, N. Current concepts in the management of acute spinal cord injury. **Journal Veterinary Internal Medicine**, v.13, p.399-407, 1999.

OLBY, N.; JEFFERY, N. Pathogenesis of diseases

of the central nervous system. In: SLATTER, D. **Textbook of Small Animal Surgery**. 2<sup>a</sup> ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2003. p.1132-1147.

RUCKER, N.C. Management of spinal cord trauma. **Progress in Veterinary Neurology**, v.1, n.4, p.397-412, 1990.

SHORES, A. Fractures and luxations of the vertebral column. **Veterinary Clinics of North American: Small Animal Practice**, v.22, n.1, p.171-180, 1992.

SMITH, K.J.; McDONALD, W.I. The pathophysiology of multiple sclerosis: The mechanisms underlying the production of symptoms and the natural history of the disease. **Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences**, v.354, p.1649-1658, 1999.

TOOMBS, J.P.; WATERS, D.J. Intervertebral disc disease. In: SLATTER, D. **Textbook of Small Animal Surgery**. 2<sup>a</sup> ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2003. p.1193-1209.

VANDEVELDE, M.; WOLF, M. Spinal cord compression. In: BOJRAB, M.S. **Diseases Mechanisms in Small Animal Surgery**. 2<sup>a</sup> ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993. p.1152-1156.