

Ana Filipa Guerreiro de Oliveira

Estudo descritivo do efeito farmacológico da 4-aminopiridina na neuro-reabilitação funcional de paraplegias de grau 0 e 1 em cães

Orientadora: Professora Doutora Andreia Santos
Coorientadora: Mestre Ângela Martins

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias
Faculdade de Medicina Veterinária

Lisboa

2016

Ana Filipa Guerreiro de Oliveira

Estudo descritivo do efeito farmacológico da 4-aminopiridina na neuro-reabilitação funcional de paraplegias de grau 0 e 1 em cães

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 Laurentina Pedroso
Arguente: Prf. Doutor João Requicha
Orientadora: Professora Doutora Andreia Santos
Coorientadora: Mestre Ângela Martins

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Faculdade de Medicina Veterinária

Lisboa

2016

Epígrafe

*“...Pedras no caminho? Guardo todas,
um dia vou construir um castelo..”*

Fernando Pessoa

Dedicatória

À Adélia Guerreiro e ao Julião Guerreiro
e a vocês.

Agradecimentos

Antes de mais gostaria de agradecer à Mestre Ângela Martins, pela transmissão de conhecimentos, por toda a dedicação incansável e pela sua hospitalidade. Obrigada por ser a pessoa que é, guerreira e genuína.

À Doutora Andreia Santos, por ter aceitado ser a minha orientadora e por toda a disponibilidade e auxílio na realização desta dissertação de mestrado.

À minha família, mas em especial aos meus pais, António e Cristina, por me terem proporcionado esta oportunidade. Obrigada por tudo o que fizeram por mim, se hoje alcancei esta etapa, deve-se grande parte a vocês, e um dia espero poder retribuir tudo o que fizeram por mim.

Ao Tiago, obrigada, por nunca teres deixado de acreditar em mim, por me teres dado força para continuar esta etapa da minha vida. Obrigada por tudo.

À minha irmã, cunhado, sobrinho e ao tio Feliciano pela ajuda, força e apoio. Obrigada por me terem ouvido nos momentos menos bons.

A todos os meus amigos de faculdade por estes 6 anos de amizade, em especial à Nádia Paulino por me ter aturado nestes últimos anos.

Aos meus amigos, em especial ao André Segurado, por todo o apoio ao longo destes anos.

A toda a equipa do HVA/CRAA pela transmissão de conhecimentos, pelo apoio, e pela hospitalidade.

Resumo

Na prática clínica, as paraplegias de grau 0 e 1 em cães, podem tornar-se limitativas, quando falamos de qualidade de vida. Atualmente, os protocolos de neuro-reabilitação funcional (NRF), têm como objetivo promover uma diminuição dos défices motores e sensoriais no bípede e quadrúpede.

O conceito de NRF é amplo e pode apresentar uma abordagem farmacológica, uma vez que, o treino locomotor (TL) pode não ser suficiente para promover as propriedades intrínsecas da medula, tais como, a neuroplasticidade, a neuromodulação e a memorização.

O presente estudo descritivo pretende avaliar o efeito farmacológico, da 4-aminopiridina (4-AP) recorrendo a um protocolo de 0,3 a 1,1 mg/Kg com aumentos graduais, na NRF, e foi composto por 9 cães, aos quais foram implementados os mesmos protocolos de NRF, tais como TL, estimulação elétrica e agentes farmacológicos. Os resultados mostraram que a associação farmacológica a uma NRF poderá promover e/ou melhorar a locomoção voluntária (LV) e/ou fictícia funcional (LFF) possivelmente através da ação, da remielinização neurológica, induzida pela 4-AP na ativação das propriedades intrínsecas da medula e dos geradores de padrão central (GPC).

Com o estudo, a NRF na medicina veterinária pode evoluir acompanhando a evolução da neurociência da medicina humana, sendo que o autor propõe a continuação numa perspetiva futura.

Palavras-chave: 4-aminopiridina; neuro-reabilitação funcional; neuroplasticidade; geradores de padrão central; locomoção fictícia funcional

Abstract

In terms of clinical practice, paraplegias of grade 0 and 1 can reproduce limitations to a dog's quality of life. Currently, the functional neuro-rehabilitation protocols aims to promote a reduction of the motor and sensory deficits in the biped and quadruped.

The concept of functional neuro-rehabilitation is wide and may present a pharmacological approach, taking into consideration that locomotor training may not be sufficient to promote intrinsic spinal cord properties, such as: neuroplasticity, neuromodulation and memorization.

The present study describes the pharmacological effect of 4-aminopyridine (4-AP) using a protocol of 0.3 to 1.1 mg / kg with gradual increases in the NRF and was composed of 9 dogs, which were implemented the same NRF protocols, such as TL, electrical stimulation and pharmacological agents. The results showed that a pharmacological association with a functional neuro-rehabilitation can promote and / or improve voluntary locomotion and / or functional fictive locomotion possibly through the action of 4-aminopyridine induced neurological remyelination in the activation of the intrinsic properties of spinal cord and central pattern generators.

With the study, the functional neuro-rehabilitation in veterinary medicine can evolve following the neuroscience evolution of human medicine, the author proposes the continuation in a future perspective.

Key words: 4 – Aminopyridine; functional neuro-rehabilitation; neuroplasticity; central pattern generators; functional fictive locomotion

Abreviaturas, siglas e símbolos

A – Ausente

AEC – Almofada de estimulação central

BID – *Bis in die* ou duas vezes por dia

D – Diminuído

Ca⁺ – Ião Cálcio

CDP – Correntes despolarizantes persistentes

DL – Dose letal

CRAA - Centro de Reabilitação Animal da Arrábida

Dt – Direita

E – Esquerda

EA – Estação ativa

EE – Estimulação elétrica

EM – Esclerose múltipla

ENRF – Exame de neuro-reabilitação funcional

EP – Estação passiva

FA – Frequência absoluta

FDA – Food and Drug Administration

FM – Feixes motores

FMM – Feixes motores medulares

FR – Frequência relativa

GPC – Geradores de padrão central

HVA – Hospital Veterinário da Arrábida

IN – Interneurónios

IV – Intravenoso

K⁺ – Ião potássio

LF – Locomoção fictícia

LFF – Locomoção fictícia funcional

LFNF – Locomoção fictícia não funcional

LM – Lesão medular

LMC – lesão medular completa

LMI – lesão medular incompleta

LV – Locomoção voluntária

mg/kg – miligrama por quilo

min – Minutos

MP – Membro pélvico

m/s – Metro por segundo

MV – Mição voluntária

N – Normal

NA – Neurónios aferentes

Na⁺ – Ião sódio

NM – Neurónios motores

NMD – Neurónios motores descendentes

NMI – Neurónio motor inferior

NMS – Neurónio motor superior

NRF – Neuro-reabilitação funcional

NS – Neurónio sensorial

NSS – Neurónio somatosensorial

P – Presente

RC – Reflexo da cauda

RCT – Reflexo cutâneo do tronco

REC – Reflexo extensor cruzado

RLM – Região locomotora mesencefálica

RPF – Reflexo periférico flexor

RPP – Reflexo periférico patelar

SC – Subcutâneo

SM – Sistema motor

SNC – Sistema nervoso central

SNP – Sistema motor periférico

SP – Sensibilidade à dor profunda

SRD – Sem raça definida

SS – Sistema sensorial

TID – *Ter in die* ou três vezes por dia

TL – Treino locomotor

TRP – Teste de reação postural

T0 – Quinze dias após o início da NRF

T1 – Quinze dias após o início da administração da 4-AP

T2 – Após terminar a administração da 4-AP

VCN – Velocidade de condução nervosa

4-AP – 4-Aminopiridina

α – Alfa

γ – Gama

Índice geral

EPÍGRAFE.....	1
DEDICATÓRIA	2
AGRADECIMENTOS	3
RESUMO.....	4
ABSTRACT.....	5
ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS.....	6
ÍNDICE GERAL	9
ÍNDICE DE FIGURAS	12
ÍNDICE DE TABELAS.....	14
ÍNDICE DE GRÁFICOS	15
PARTE I – CASUÍSTICA.....	16
1. ESPÉCIE ANIMAL	16
2. ÁREA MÉDICA E EXAMES COMPLEMENTARES DE DIAGNÓSTICO.....	17
3. MEDICINA PREVENTIVA.....	18
4. MEDICINA INTERNA	18
5. CLÍNICA CIRÚRGICA	20
6. MEDICINA DE URGÊNCIA	21
7. MEDICINA FÍSICA E REABILITAÇÃO FUNCIONAL.....	21
PARTE II – ESTUDO DESCRITIVO DO EFEITO FARMACOLÓGICO DA 4-AMINOPIRIDINA NA NEURO-REABILITAÇÃO FUNCIONAL DE PARAPLEGIAS DE GRAU 0 E 1 EM CÃES	23
INTRODUÇÃO	23
1. SISTEMA SENSORIAL	23
1.1. <i>Neurónios sensoriais</i>	24
2. SISTEMA MOTOR	24
2.1. <i>Co-ativação do NMI γ e NMI α</i>	25
2.2. <i>Neurónios motores</i>	26
2.3. <i>Sistema piramidal e sistema extrapiramidal</i>	26
3. PROPRIEDADES DA MEDULA ESPINHAL	27
3.1. <i>Neuroplasticidade</i>	27
3.1.1. A neuroplasticidade dos feixes motores medulares	29
3.1.2. Efeitos adversos na neuroplasticidade	29

3.2.	<i>Memorização espinhal</i>	30
3.3.	<i>Neuromodulação</i>	30
4.	GERADORES DE PADRÃO CENTRAL	31
4.1.	<i>Propriedades dos neurónios GPC</i>	32
4.2.	<i>Mecanismo para a seleção de determinados GPC</i>	33
4.3.	<i>Papel do sistema sensorial nos GPC na locomoção</i>	33
4.4.	<i>Influência dos neuromoduladores nos GPC</i>	34
5.	LOCOMOÇÃO	34
5.1.	<i>Reflexos espinhais durante a locomoção</i>	34
5.2.	<i>Locomoção fictícia</i>	36
6.	ABORDAGEM DE TREINO LOCOMOTOR	37
6.1.	<i>Influência dos feixes motores medulares no treino locomotor</i>	38
6.2.	<i>Treino locomotor bipedal e quadrúpedal</i>	38
6.3.	<i>Exercícios específicos no treino locomotor</i>	38
6.4.	<i>Memorização do treino locomotor</i>	38
6.5.	<i>Treino locomotor e neuro-reabilitação</i>	39
6.6.	<i>Espasticidade no treino locomotor</i>	39
7.	ACÇÃO FARMACOLÓGICA NA NEURO-REABILITAÇÃO FUNCIONAL	39
7.1.	<i>Ação dos bloqueadores dos canais de K⁺</i>	42
	MATERIAL E MÉTODOS	44
1.	CRITÉRIOS DE SELEÇÃO	44
2.	APRESENTAÇÃO DOS DOENTES	44
3.	PROTOCOLO DE NEURO-REABILITAÇÃO FUNCIONAL NO CRAA	45
4.	ADMINISTRAÇÃO DO FÁRMACO 4-AP	45
5.	EXAME DE NEURO-REABILITAÇÃO FUNCIONAL	46
6.	MÉTODO ESTATÍSTICO	47
	RESULTADOS	48
1.	CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA	48
2.	COMPARAÇÃO DOS RESULTADOS OBTIDOS NO ENRF EM T0, T1 E T2	49
2.1.	<i>Reflexo periférico flexor (RPF)</i>	51
2.2.	<i>Reflexo periférico extensor cruzado (REC)</i>	51
2.3.	<i>Reflexo periférico patelar (RPP)</i>	52
2.4.	<i>Sensibilidade à dor profunda (SP)</i>	52
2.5.	<i>Teste de Reacção postural (TRP)</i>	53
2.6.	<i>Reflexo cutâneo do tronco (RCT)</i>	53
2.7.	<i>Reflexo da cauda (RC)</i>	54

2.8. Estação ativa (EA).....	54
2.9. Estação passiva (EP).....	54
2.10. Micção voluntária.....	54
2.11. Tipo de capacidade locomotora (voluntária ou fictícia) no fim do estudo.....	55
DISCUSSÃO	56
CONCLUSÃO	59
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	60
APÊNDICE I – CLASSIFICAÇÃO DO DOENTE PARAPLÉGICO DE GRAU 0 E 1 E PRINCIPAIS FEIXES DO SISTEMA SENSORIAL	I
APÊNDICE II – SISTEMA MOTOR	II
APÊNDICE III – FORMULÁRIO DO REGISTO DIÁRIO DO EXAME DE NEURO-REABILITAÇÃO APLICADOS AOS DOENTES DO ESTUDO	III
APÊNDICE IV – FOLHA DE REGISTO DE MONITORIZAÇÃO	IV

Índice de figuras

Figura 1 – Execução de exercício de cinesioterapia.	21
Figura 2 – Esquematização da co-ativação de NMI γ e α .	25
Figura 3 - Representação dos feixes motores medulares na medula espinhal de um gato.	27
Figura 4 - Representação das alterações celulares após uma lesão da medula espinhal.	28
Figura 5 – Localização dos GPC no SNC.	32
Figura 6 – Demonstração do controlo locomotor. O esquema representa um segmento da coluna vertebral lombar (L3-L4) com a respetiva substância cinzenta e branca.	35
Figura 7 – Diagrama terapêutico do fármaco 4-AP utilizado no HVA/CRAA.	46
Figura 8 - Diagrama das alterações presentes ao ENRF em T0, T1 e T2, referente ao RPF.	51
Figura 9 - Diagrama das alterações presentes ao ENRF em T0, T1 e T2, referente ao REC.	52
Figura 10 – Diagrama das alterações presentes ao ENRF em T0, T1 e T2, referente ao RPP.	52
Figura 11 – Diagrama das alterações presentes ao ENRF em T0, T1 e T2, referente ao SP.	53

Figura 12 – Diagrama das alterações presentes ao ENRF em T0, T1 e T2, referente ao RPC. 53

Figura 13 – Diagrama das alterações presentes ao ENRF antes (T0), um mês (T1) e dois meses após o início da administração do fármaco 4-AP (T2), referente à EA. 54

Figura 14 – Diagrama das alterações presentes ao ENRF antes (T0), um mês (T1) e dois meses após o início da administração do fármaco 4-AP (T2), referente à EP. 54

Índice de tabelas

Tabela 1 – Número de casos assistidos nas diferentes áreas médicas tendo em conta a espécie e respetiva FA e FR (n=2905).	17
Tabela 2 - Distribuição dos exames complementares de diagnóstico tendo em conta a espécie e respetiva FA e FR (n=1648).	17
Tabela 3 – Número de casos assistidos na medicina preventiva tendo em conta a espécie e respetiva FA e FR (n=165).	18
Tabela 4 – Número de casos assistidos na medicina interna tendo em conta a espécie e respetiva FA e FR (n=1326).	19
Tabela 5 – Número de casos assistidos na clínica cirúrgica tendo em conta a espécie e respetiva FA e FR (n=459).	20
Tabela 6 - Número de casos assistidos na medicina física e reabilitação funcional tendo em conta a espécie e respetiva FA e FR (n=477).	22
Tabela 7 - Apresentação dos doentes do estudo, tendo em conta a sua idade, peso, género, raça, local da lesão, tipo de lesão, extensão da lesão e maneio utilizado.	44
Tabela 8 – Representação da classificação dos doentes em T0,T1,e T2, tendo em conta todas as alterações neurológicas, representadas a azul.	50
Tabela 9 – Demonstração dos diferentes tipos de locomoção no final do estudo.	55

Índice de gráficos

Gráfico 1 – Distribuição dos casos assistidos por espécie (n=2905).	16
Gráfico 2 - Distribuição da amostra relativamente ao género (n=9).	48
Gráfico 3 - Distribuição da amostra relativamente à idade (n=9).	48
Gráfico 4 - Distribuição da amostra relativamente às raças (n=9).	48
Gráfico 5 - Distribuição da amostra relativamente ao tipo de lesão (n=9).	49
Gráfico 6 - Distribuição da amostra relativamente à extensão da lesão (n=9).	49
Gráfico 7 - Distribuição da amostra relativamente ao maneio (n=9).	49

Parte I – casuística

A casuística descrita a baixo é referente ao período de estágio curricular no Hospital Veterinário da Arrábida (HVA) e no Centro de Reabilitação Animal da Arrábida (CRAA), que decorreu entre 1 de setembro de 2015 e 3 de fevereiro de 2016, e referente aos casos observados e seguidos pelo estagiário e não à casuística do HVA e do CRAA.

Durante a permanência no HVA e no CRAA, foi possibilitada a assistência de consultas de medicina profilática e consultas de patologia médica, principalmente na área da reabilitação funcional, neurologia, gastroenterologia e toxicologia. Foi também proporcionado a participação ativa em protocolos de medicina de urgência, medicina cirúrgica e medicina interna, exames complementares de diagnóstico, reabilitação funcional sob a supervisão de um médico veterinário.

Os dados estatísticos apresentados estão sob a forma de frequência absoluta (FA), que categoriza o número total de casos observados, e a frequência relativa (FR) que qualifica o número de casos observados perante a totalidade de casos, ou seja $FR = FA \text{ de cada área} / FA \text{ total} \times 100$. A FR é representada sob a forma de percentagem (%).

1. Espécie animal

Durante o período de estágio foram apenas observadas duas espécies, cão e gato, onde a amostragem apresentou uma FA de 2905 animais. Comparativamente à FR entre estas duas espécies, concluiu-se que o cão obteve uma maior representação, de 72%, seguindo-se o gato com 28% (Gráfico 1).

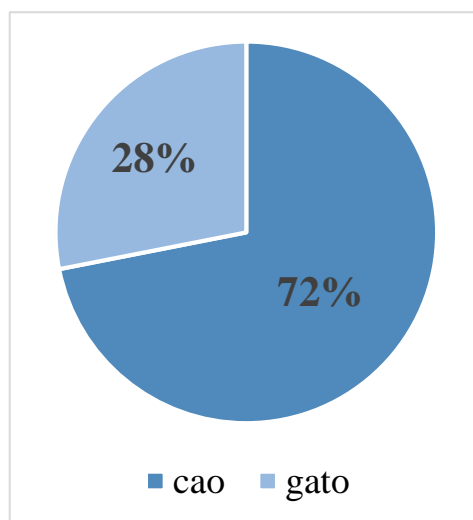


Gráfico 1 – Distribuição dos casos assistidos por espécie (n=2905).

2. Área médica e exames complementares de diagnóstico

No dia a dia do HVA e no CRAA decorreu uma dinâmica que permitiu o contato com as várias áreas clínicas. A área com maior relevância foi a medicina interna que incluiu 46% dos casos, seguida pela medicina de urgência com 18% (Tabela 1).

Tabela 1 – Número de casos assistidos nas diferentes áreas médicas tendo em conta a espécie e respetiva FA e FR (n=2905).

Áreas médicas	Cão	Gato	FA	Fr (%)
Medicina preventiva	112	53	165	5,6
Medicina interna	1039	287	1326	45,6
Clínica cirúrgica	265	194	459	15,8
Medicina de urgência	279	231	510	17,6
Medicina física e reabilitação funcional	412	51	463	15,9
FA total	2089	816	2905	100

Os exames complementares de diagnóstico foi outra área crucial durante o estágio. Esta área envolveu o contacto com vários equipamentos e protocolos, possibilitando ao estagiário a realização de análises sanguíneas, nomeadamente hemogramas, bioquímicas, ionogramas, análises endócrinas, tempos de coagulação, além de urianálise, exames imagiológicos, eletrocardiogramas, citologias, entre outros (Tabela 2).

Tabela 2 - Distribuição dos exames complementares de diagnóstico tendo em conta a espécie e respetiva FA e FR (n=1648).

Exames complementares	Cão	Gato	FA	Fr (%)
Hemograma	278	81	359	21,8
Bioquímicas	247	66	313	19,0
Ionograma	19	6	25	1,5
Análises endócrinas	66	18	84	5,1
Tempos de Coagulação (PT e APTT)	16	0	16	1,0
Urianálise	4	3	7	0,4
Radiografia	69	34	103	6,3
Radiografia com contraste	1	0	1	0,1
Ecografia	47	16	63	3,8
Ecocardiografia	17	39	56	3,4
Eletrocardiografia	515	81	596	36,2

Punção aspirativa por agulha fina (PAAF)	10	2	12	0,7
Teste de fluoresceína	4	0	4	0,2
Tomografia computadorizada	9	0	9	0,5
FA total	1302	346	1648	100,0

3. Medicina preventiva

Na área de medicina preventiva destacaram-se 4 procedimentos essenciais, vacinação, desparasitação, identificação eletrónica e informação essencial ao proprietário. A desparasitação foi o procedimento mais observado, com 47%, seguido do programa vacinal com 42%, como se pode verificar na tabela 3.

Tabela 3 – Número de casos assistidos na medicina preventiva tendo em conta a espécie e respetiva FA e FR (n=165).

Medicina preventiva	Cão	Gato	FA	Fr (%)
Desparasitação	53	25	78	47,3
Programa vacinal	41	28	69	41,8
Identificação eletrónica	18	0	18	10,9
FA total	112	53	165	100

4. Medicina interna

A área de medicina interna foi dividida em diferentes especialidades, tendo em conta os casos observados durante o estágio. A tabela 4 representa essas áreas, onde as que tiveram maior representatividade foram a neurologia, oncologia e ortopedia com sistema músculo-esquelético. As áreas com menos representatividade foram a toxicologia, a oftalmologia e a uronefrologia.

Em todas estas áreas foram acompanhados os casos clínicos, onde foi permitido a administração de medicação, realização de procedimentos terapêuticos e a monitorização dos mesmos.

A neurologia, oncologia e ortopedia foram as áreas com maior relevância durante o estágio uma vez que foram as três áreas com maior número de casos observados e assistidos. Dentro da neurologia foram observados inúmeros casos de herniações, mais propriamente hérnias disciais de *Hansen* tipo I e *Hansen* tipo II, epilepsia, síndrome vestibular e avulsão do plexo braquial. Na oncologia foram observados inúmeros casos de neoplasia mamária,

hemangiosarcoma esplénico e adenoma das glândulas hepatóides. As afeções ortopédicas mais observadas foram displasia da anca, displasia do cotovelo e tendinite do bicípede braquial.

As áreas de dermatologia e alergologia, infeciologia e parasitologia, gastroenterologia, endocrinologia, e pneumologia representaram 7 a 4% dos casos. Os casos mais predominantes na área da dermatologia e alergologia foram a dermatite alérgica à picada da pulga, abscessos cutâneos e subcutâneos, pododermatite, lesões cutâneas por Leishmaniose, alopecia e lacerações cutâneas traumáticas. Na infeciologia e parasitologia observaram-se, casos de Leishmaniose e Parvovirose. No caso dos gatos foi observado um maior número de doentes com Felv e Micoplasma. A gastroenterologia foi uma área com grande diversificação de doenças, como por exemplo, gastroenterite, fecaloma, fístulas dos sacos anais e dilatação/volvo gástrico. Os casos clínicos mais observados na endocrinologia foram de hipotireoidismo, hipertireoidismo e de diabetes *mellitus*. Ao nível da pneumologia, foram observados vários casos de broncopneumonia, efusão pleural e bronquite crónica.

Otorrinolaringologia, cardiologia, ginecologia, obstetrícia e andrologia, uronefrologia, oftalmologia e toxicologia foram as áreas com menor FR. Os casos observados na otorrinolaringologia foram, otite por ácaros, *malassezia spp.* e bactérias, otohematoma, rinite alérgica e rinite infecciosa. Na cardiologia foi observado vários casos de cardiomiopatia hipertrófica, cardiomiopatia dilatada, efusão pericárdica, insuficiência cardíaca congestiva e tromboembolismo arterial. A observação de casos pertencentes à área de ginecologia, obstetrícia e andrologia compreenderam várias afeções sendo algumas das observadas, a piómetra, hiperplasia quística prostática, parto distócico e endometrite. Dentro da especialidade de uronefrologia foram observados casos de insuficiência renal aguda, insuficiência renal crónica, infeção do trato urinário, urolitíase e cistite idiopática. Na oftalmologia foram observados alguns casos de úlcera da córnea, glaucoma, úlcera indolente, e conjuntivite. A toxicologia foi a área com menos número de casos assistidos, não obstante incluiu, casos com intoxicação por dicumarínicos, intoxicação por permetrinas, intoxicação por organofosforados e intoxicação por paracetamol.

Tabela 4 – Número de casos assistidos na medicina interna tendo em conta a espécie e respectiva FA e FR (n=1326).

Medicina Interna	Cão	Gato	FA	FR (%)
Cardiologia	28	18	46	3,5
Pneumologia	39	23	62	4,7
Gastroenterologia	63	28	91	6,9

Endocrinologia	42	26	68	5,1
Ginecologia, obstetrícia e andrologia	23	18	41	3,1
Dermatologia e alergologia	83	15	98	7,4
Oftalmologia	28	6	34	2,6
Neurologia	249	27	276	20,8
Ortopedia e músculo-esquelético	163	24	187	14,1
Oncologia	178	36	214	16,1
Otorrinolaringologista	37	12	49	3,7
Uronefrologia	12	26	38	2,9
Toxicologia	21	5	26	2,0
Infeciologia e parasitologia	73	23	96	7,2
FA total	1039	287	1326	100

5. Clínica cirúrgica

A clínica cirúrgica apresentou uma casuística inferior à das outras áreas no HVA/CRAA, tendo sido registado uma FA de 459 animais. O cão foi a espécie mais submetida a intervenções cirúrgicas. Como podemos verificar na tabela 5, a cirurgia de tecidos moles foi a que teve maior relevância com 86% dos casos, seguida da cirurgia ortopédica com 10%.

Na clínica cirúrgica, mais propriamente na cirurgia de tecidos moles, foi permitida a participação na avaliação pré-cirúrgica do doente, classificação do risco anestésico, planeamento cirúrgico, realização do protocolo anestésico e monitorização anestésica, participação no procedimento cirúrgico como ajudante de cirurgião e circulante, bem como o seguimento do doente durante o recobro. Na cirurgia de tecidos moles foram assistidas inúmeras técnicas e abordagens cirúrgicas, tais como ovariohisterectomia, orquiectomia, enterotomia, cistotomia, esplenectomia, mastectomia, plastia em H, nodulectomia, herniorrafia abdominal, herniorrafia inguinal e resolução de prolapso rectal, entre muitas outras.

Foram igualmente observados procedimentos cirúrgicos na área da ortopedia, nomeadamente ressecção da cabeça e colo do fémur, técnica extra-capsular para a estabilização de rutura do ligamento cruzado, resolução de luxação da rótula, amputação de membro pélvico (MP) e torácico, osteossíntese de fraturas e remoção de cerclage e fixadores externos.

Tabela 5 – Número de casos assistidos na clínica cirúrgica tendo em conta a espécie e respectiva FA e FR (n=459).

Clínica cirúrgica	Cão	Gato	FA	Fr (%)
Cirurgia de tecidos moles	221	175	396	86,3

Cirurgia ortopédica	31	13	44	9,6
Cirurgia reconstrutiva e plástica	13	6	19	4,1
FA total	265	194	459	100

6. Medicina de urgência

A área de medicina de urgência foi a segunda área clínica com maior distribuição de casos, tendo-se observado 279 cães e 231 gatos. Neste âmbito foi permitido o seguimento dos casos clínicos e auxílio na abordagem médica. A medicina de urgência englobou várias áreas, nomeadamente endocrinologia, oncologia, otorrinolaringologia, pneumologia, cardiologia, infeciologia e parasitologia, neurologia, uronefrologia, toxicologia, gastroenterologia e ginecologia, obstetrícia e andrologia.

7. Medicina física e reabilitação funcional

A área de medicina física e reabilitação funcional representou 16% da casuística observada no HVA/CRAA (tabela 6). Os casos de neurologia foram os que tiveram maior prevalência (cerca de 60%). As alterações neurológicas observadas foram hérnias discais, *Hansen* tipo I e II, síndrome vestibular, tromboembolismo fibrocartilágíneo e discoespondilite. As alterações ortopédicas mais observadas foram a osteoartrite, displasia da anca, e contraturas musculares.

Nesta área, foram acompanhados diversos casos clínicos, permitindo o contacto com vários métodos de reabilitação, tais como implementação de TL recorrendo à passadeira terrestre e aquática, exercícios de cinesioterapia (Figura 1) e modalidades terapêuticas (laser, estimulação elétrica, ultrassons, crioterapia, magnetoterapia e ondas-choque), tanto em doentes em regime de internamento como em ambulatório no CRAA.



Figura 1 – Execução de exercício de cinesioterapia. Foto gentilmente cedida pelo HVA/CRAA.

Tabela 6 - Número de casos assistidos na medicina física e reabilitação funcional tendo em conta a espécie e respectiva FA e FR (n=477).

Medicina física e reabilitação funcional	Cão	Gato	Total	Fr (%)
Neurologia	238	46	284	59,5
Ortopedia/ músculo-esquelético	159	34	193	40,5
Total	397	80	477	100

Parte II – Estudo descritivo do efeito farmacológico da 4-aminopiridina na neuro-reabilitação funcional de paraplegias de grau 0 e 1 em cães

Introdução

A NRF tem como base a interpretação e execução de conceitos de neuroanatomia e de neurofisiologia do sistema nervoso central (SNC), necessários para a obtenção de uma LV ou uma LFF, em animais com lesão neurológica (Martins, 2015). A implementação da NRF tem como objetivo estimular o córtex motor, o tronco cerebral, e a medula espinhal (geradores de padrão central-GPC), permitindo assim a estimulação das propriedades intrínsecas do SNC, tais como, a neuroplasticidade, a neuromodulação e a memorização, promovendo a independência e a qualidade de vida dos animais com lesão neurológica (Martins, 2015).

Os protocolos de NRF incorporam uma associação de diversas abordagens terapêuticas, como o TL, estimulação elétrica (EE), e o uso de agentes farmacológicos, aplicados de forma intensiva e o mais precocemente possível com o objetivo de atingir a funcionalidade do doente. Estes protocolos podem ser aplicados em doentes com lesão medular completa (LMC), uma vez, que a medula espinhal apresenta uma automaticidade que permite a sua própria autoregulação e a sua funcionalidade sem haver um controlo consciente (Gerasimenko *et al.*, 2010; Dietz, 2012; García-Alías *et al.*, 2015).

1. Sistema sensorial

O sistema sensorial (SS) é responsável por estímulos aferentes que envolvem, essencialmente, a interação entre recetores e neurónios aferentes (NA) (Behan, 2006). Estes recetores sensoriais são ativados consoante o estímulo produzido, ou seja, cada recetor apresenta uma afinidade para um determinado estímulo, e o mesmo NA apresenta uma afinidade para diferentes recetores sensoriais (Behan, 2006; Thomson & Hahn, 2012a; Uemura, 2015b; Vanderah & Gould, 2016).

As modalidades de ativação podem ser classificadas como proprioceptiva, térmica, nociceptiva e tátil (Behan, 2006; Snell, 2010; Uemura, 2015b). A modalidade proprioceptiva é essencial para a regulação da postura e do movimento. Esta regulação envolve uma parte consciente, processada pelo cérebro, e uma parte subconsciente, processada pelo cerebelo. A proprioceção consciente é responsável pela força, direção e alcance do movimento e postura através do feixe espinomedular e o fascículo cuneiforme. A proprioceção subconsciente é

efetuada pelo feixe espinocuneocerebelar, feixe espinocerebelar dorsal e feixe espinocerebelar ventral, como referido no apêndice I, tabela 2. Têm como principal função a sincronização da atividade muscular e manter o equilíbrio (Thomson & Hahn, 2012b; Uemura, 2015b). A modalidade térmica é feita essencialmente pelo feixe espinotalâmico (Snell, 2010; Uemura, 2015b), já a nociceptiva é promovida pelo feixe espinotalâmico e espinocervicotalâmico (Snell, 2010), enquanto que, a sensação tátil, originada por uma alteração de pressão, estiramento e vibração na pele, é executada pelo fascículo grácil, fascículo cuneiforme, feixe espinotalâmico e feixe espinocervicotalâmico (Snell, 2010; Uemura, 2015b).

1.1.Neurónios sensoriais

Estas modalidades de ativação, provenientes do meio externo, passam para os NA que inervam a pele, tecidos mais profundos, tais como músculos, tendões e articulações, e os órgãos internos (Uemura, 2015b).

Os NA entram na medula espinhal através do cordão dorsolateral da substância branca, onde seguem para o corno dorsal da substância cinzenta. Estes NA comunicam através de sinapses com projeções neurais, interneurónios (IN) e neurónios motores (NM) (Uemura, 2015b), embora apenas um quarto destas fibras ascendam até aos seus núcleos presentes na medula oblonga caudal através do fascículo grácil e do fascículo cuneiforme (Uemura, 2015b).

2. Sistema motor

O sistema motor (SM) no cão e gato, apresenta essencialmente três funções que estão intimamente relacionadas com o controlo postural e do movimento, sendo estas, manter o tónus muscular para um suporte corporal, eficaz contra a gravidade, fornecer uma postura estável durante o movimento e iniciar, modificar e terminar o movimento voluntário (Thomson & Hahn, 2012a).

É muito importante interpretar o SM, uma vez que, o mesmo é crucial para uma NRF. Este sistema é composto pelo neurónio motor superior (NMS) e pelo neurónio motor inferior (NMI). O NMS influencia a atividade do NMI nomeadamente iniciar, modificar e terminar a sua atividade. O mesmo pode ter origem nos núcleos motores do tronco cerebral ou no córtex motor do cérebro, dando assim origem ao sistema extrapiramidal e piramidal, respetivamente. (Jennings & Bailey, 2004; Thomson & Hahn, 2012d) O NMI termina nas fibras intrafusais, sendo designado como NMI gama (γ), ou nas fibras extrafusais, sendo designado como NMI

alfa (α), do músculo-esquelético mais propriamente dos músculos extensores e flexores (Jennings & Bailey, 2004).

O SNC tem uma ação moduladora, quer no estiramento, quer no tónus muscular através da interligação entre centros motores e neurónios motores descendentes (NMD).

2.1. Co-ativação do NMI γ e NMI α

O reflexo é a unidade funcional do sistema nervoso (SN) e a sua porção mais simples é capaz de receber um estímulo e produzir uma resposta. O mesmo é constituído, na sua maioria, por cinco componentes essenciais, tais como, recetor sensorial, NA, IN, NM e órgão efector.

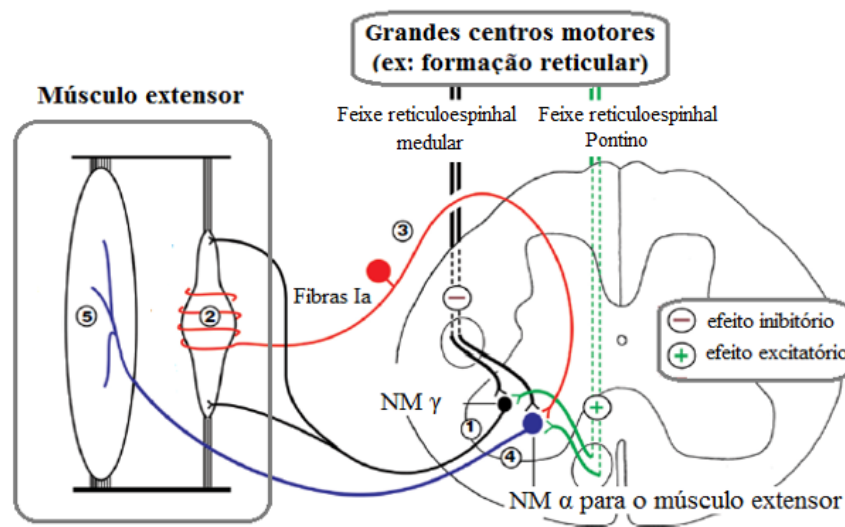


Figura 2 – Esquemática da co-ativação de NMI γ e α . 1 – Ativação do NMI γ através de grandes centros motores, (formação reticular); 2 – ativação do NMI γ presente nas fibras intrafusais, induzindo a sua contração; 3 – início da ativação de fibras sensoriais Ia; 4 – ativação do NMI α através das fibras Ia; 5 – contração das fibras extrafusais em resposta à activação do NMI α . NMI γ – neurónio motor gama; NMI α – neurónio motor alfa. Adaptado de Uemura (2015a).

A co-ativação do NMI γ e NMI α pode ser entendida como um reflexo, assim sendo, o mesmo é referido como uma resposta muscular perante a aplicação de uma força de estiramento no músculo (Thomson & Hahn, 2012d; Uemura, 2015d). O recetor sensorial deste reflexo encontra-se no fuso muscular, que consiste na presença de pequenas células musculares esqueléticas especializadas. Estas apresentam características contráteis e são inervadas por NMI- γ (NM com diâmetro pequeno), sendo responsáveis pelo controlo da contração das extremidades do fuso muscular. O centro do fuso muscular, constituído por fibras sensoriais Ia não contráteis, é inervado por neurónios sensoriais (NS) que transportam impulsos para a medula espinal, onde fazem sinapse diretamente, sem a presença de IN, com NMI- α (NM com diâmetro grande), que por sua vez inervam o músculo onde estão incluídos os fusos musculares

externos, dando origem a uma contração rápida do músculo. Quando um músculo é estimulado a contrair, ambos os NMI são estimulados em simultâneo, sendo esta designada como co-ativação de NMI γ e α (Figura 2). Funcionalmente esta ativação é responsável por manter um tônus muscular apropriado e manter a postura e coordenação da atividade muscular (Thomson & Hahn, 2012d; Uemura, 2015a, 2015d).

2.2.Neurónios motores

Os NM saem pela raiz ventral da medula espinhal, até ao músculo-esquelético (Uemura, 2015a, 2015c), pois cada ramificação terminal do mesmo neurónio termina numa única fibra muscular, formando assim uma sinapse neuromuscular.

A unidade motora é definida como todas as fibras que inervam o músculo-esquelético pertencente ao mesmo neurónio espinhal. Numa unidade motora, a sua atividade é coletiva, embora nem todas as fibras sejam ativadas perante um estímulo, isto ocorre, para evitar a fadiga muscular (Uemura, 2015a).

Os NM quando estimulados pelos feixes motores medulares (FMM) promovem a LV, o que não acontece na locomoção fictícia (LF). Assim sendo é essencial descrever os FMM e classifica-los tendo em conta o sistema piramidal e o sistema extrapiramidal, e ainda classifica-los segundo a sua origem, trajeto anatómico, localização medular e a sua função, como descrito no apêndice II.

2.3.Sistema piramidal e sistema extrapiramidal

O sistema extrapiramidal é responsável pela manutenção e alteração postural, atividades rítmicas, como a locomoção, e atividades elaboradas. Os principais feixes que determinam este sistema são o feixe rubroespinhal, feixe reticuloespinhal medular, feixe reticuloespinhal pontino, feixe vestibuloespinhal lateral e feixe vestibuloespinhal medial. (Rossignol & Frigon, 2011; Thomson & Hahn, 2012c).

O sistema piramidal é responsável por movimentos voluntários, complexos e aprendidos, tendo assim uma influência mínima no andamento. O principal feixe envolvido é o corticoespinhal (Thomson & Hahn, 2012c), enquanto no sistema extrapiramidal, o feixe principal é o rubroespinhal, como representado na figura 3.

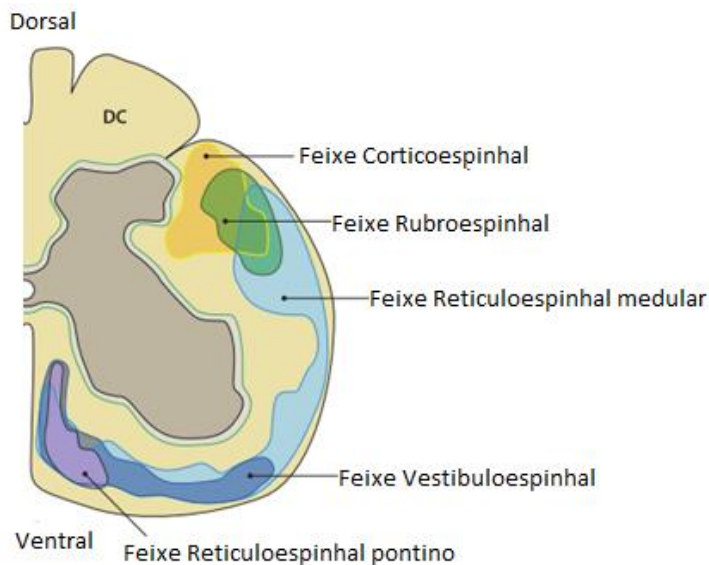


Figura 3 - Representação dos feixes motores medulares na medula espinhal de um gato. DC – coluna dorsal. Adaptado de Rossignol & Frigon, 2011.

3. Propriedades da medula espinhal

A funcionalidade nos cães e gatos é promovida pela estimulação das propriedades intrínsecas da medula, tais como, a neuroplasticidade, a neuromodulação e memorização que serão descritas em seguida (Duysens & Crommert, 1998; Courtine *et al.*, 2009; Rossignol & Frigon, 2011; Carr *et al.*, 2013; Oosterhuis *et al.*, 2013; Angeli *et al.*, 2014; Lavrov *et al.*, 2015).

3.1. Neuroplasticidade

O SNC, de um bípede adulto, é considerado um tecido no qual apresenta eventos adaptativos, embora limitados, que ocorrem continuamente ao longo da vida (Raineteau, 2008; Thompson & Wolpaw, 2014c). Esta alteração adaptativa é referida como plasticidade neural que pode estar presente em animais saudáveis ou em animais com lesão medular (LM) (Grasso *et al.*, 2004; Raineteau, 2008; Thompson & Wolpaw, 2014c). Vários autores, afirmam que o sucesso da NRF e da LV ou LF, é devido à presença de neuroplasticidade no SNC (Courtine *et al.*, 2009; Edgerton & Roy, 2009a,b; Oosterhuis *et al.*, 2013; Lavrov *et al.*, 2015).

A ação da neuroplasticidade, em situações de lesão do SNC, tem como objetivo alterar as forças sinápticas de circuitos intactos ou desenvolver novos circuitos através da reorganização anatómica do SNC, assim sendo a plasticidade neural pode ser designada como plasticidade sináptica e plasticidade anatómica, respetivamente (Grasso *et al.*, 2004).

Diversos autores, tais como Edgerton & Roy (2009a,b); Knikou (2012); García-Alías *et al.* (2015), afirmam que a neuroplasticidade é influenciada pelo tipo de lesão, ou seja, em lesões graduais a recuperação será evidente e em lesões traumáticas, portanto agudas, a recuperação não será tão evidente. A recuperação da locomoção espontânea envolve novas conexões funcionais que presumivelmente englobam múltiplos neurónios, novas vias neurais e novas sinapses (Angeli *et al.*, 2014).

Em 2008, Raineteau, tentou explicar a formação de novas conexões funcionais, recorrendo a modelos de animais, baseando-se na teoria que ocorrem três tipos de respostas celulares independentes mas altamente relacionadas, contribuindo assim para a plasticidade no SNC e secundariamente na recuperação funcional após uma LM. O autor demonstrou que as alterações celulares relacionadas com a plasticidade envolvem essencialmente três respostas celulares, como demonstrado na figura 4.

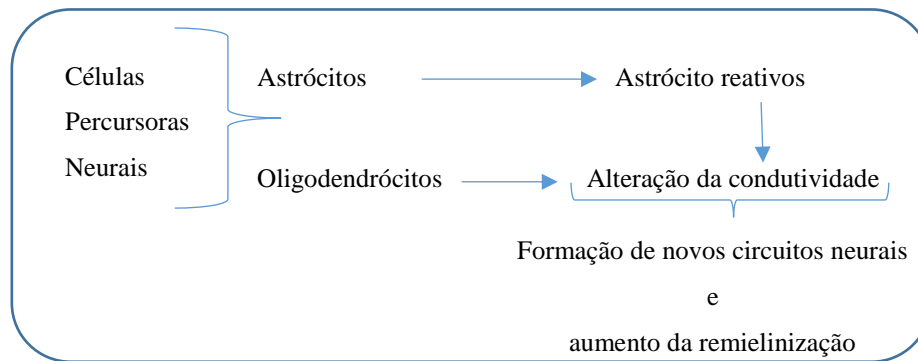


Figura 4 – Representação das alterações celulares após uma lesão da medula espinhal. Adaptado de Raineteau, 2008.

Já para os autores Edgerton & Roy (2009), para ocorrer a neuroplasticidade é necessário advir três alterações, sendo estas, na eficácia sináptica associada com uma melhoria na função sensorial motora, na eficácia das sinapses que perante um perfil sensorial promovem uma combinação sincronizada da função motora, mesmo sem existir um estímulo supraespinhal e na eficácia da sinapse num circuito sensorial integro permitindo uma função da frequência e/ou padrão da atividade do circuito motor.

Esta eficácia e excitação previsível a nível sináptico nos circuitos neurais, permitem uma precisão e previsibilidade quanto à atividade motora.

A neuroplasticidade pode ocorrer em vários locais do SNC, tais como, a medula espinhal, cérebro, mais propriamente no córtex motor sensorial (Knikou, 2012; Thompson & Wolpaw, 2014a, 2014c, 2015), gânglios basais e cerebelo, principalmente no bípede humano (Thompson & Wolpaw, 2014c).

Segundo os autores Thompson & Wolpaw (2014b), a plasticidade é dependente da atividade e da plasticidade compensatória. A forma de plasticidade que depende da atividade, é mais abundante na medula espinhal, isto significa, que a informação sensorial que chega à medula, quer proveniente do cérebro, quer pelo sistema nervoso periférico (SNP), estabelece e mantém circuitos com o objetivo de promover comportamentos motores através de NM durante o desenvolvimento, ao longo da vida e após uma lesão no SNC ou SNP (Thompson & Wolpaw, 2014b). Já a plasticidade compensatória promove a preservação de capacidades mais antigas, ou seja, estas não são perdidas quando ocorre a plasticidade medular. Esta preservação pode afetar outras capacidades e levar a um aumento da plasticidade (Thompson & Wolpaw, 2015).

A aprendizagem de novas capacidades promove uma plasticidade multifocal e complexa do cérebro para a medula. Esta plasticidade envolve vias que desempenham um papel importante para outros comportamentos, tais como a locomoção (Thompson & Wolpaw, 2014c).

3.1.1. A neuroplasticidade dos feixes motores medulares

Nem todos os FMM apresentam uma equitatividade no que diz respeito à neuroplasticidade (García-Alías *et al.*, 2015), pois a ausência de regeneração do feixe corticoespinhal potencia a neuroplasticidade do feixe reticuloespinhal ipsilateral, promovendo assim uma nova oportunidade de recuperar a função motora, através de IN e após uma lesão do feixe corticoespinhal. Estes IN pertencentes ao feixe reticuloespinhal, apresentam um contato direto com IN mediadores da ação reflexa do órgão tendinoso de Golgi e das fibras aferentes tipo Ib, das fibras intrafusais e fibras aferentes tipo Ia (Angeli *et al.*, 2014; García-Alías *et al.*, 2015). A neuroplasticidade do feixe reticuloespinhal foi demonstrada em estudos feitos em primatas, não humanos, após uma lesão unilateral do feixe corticoespinhal (Angeli *et al.*, 2014).

3.1.2. Efeitos adversos na neuroplasticidade

A neuroplasticidade, após uma lesão, pode conduzir, não apenas a uma recuperação funcional motora e sensorial benéfica, mas também promover efeitos indesejados como um aumento da plasticidade anatómica que poderá aumentar a conectividade entre neurónios nociceptivos e promover assim uma alodinia ou hiperalgesia (Raineteau, 2008; Dietz, 2012).

Assim é importante à NRF promover modalidades terapêuticas que promovem a plasticidade sem ocorrer os efeitos secundários, evitando assim resultados de funcionamento

sensorial anormal (Angeli *et al.*, 2014). As principais são o TL e a estimulação epidural (Martins, 2015).

Segundo Angeli *et al.* (2014) e Thompson & Wolpaw (2015), a plasticidade pode ser induzida por um TL intensivo, onde são executados movimentos repetidos que iram estimular o SS e o SM, quer a nível medular, quer a nível central.

Estudos efetuados com roedores comprovam que o TL após uma LM melhora as conexões espinhais (Raineteau, 2008; Angeli *et al.*, 2014), assim, uma estimulação epidural, de uma forma repetitiva, pode promover a plasticidade de vias que foram interrompidas, promovendo assim uma condição mais funcional (Angeli *et al.*, 2014; Martins, 2015).

3.2.Memorização espinhal

Os reflexos espinhais podem envolver uma componente complexa, como a locomoção, ou produzir comportamentos simples através de vias medulares. Estas vias podem ser influenciadas a curto prazo ou longo prazo, pelos feixes motores (FM) do cérebro e tronco cerebral. A longo prazo, o cérebro molda as vias reflexas da medula espinhal para promover o surgimento de novas capacidades e manter as antigas, no bípede humano. Sendo assim, a medula espinhal apresenta uma capacidade de adaptação e de plasticidade (Thompson & Wolpaw, 2014c).

Vários estudos demonstraram que a aplicação de exercícios de reabilitação de uma forma repetida, estimulam tanto o SS como o SM, permitindo assim a memorização dos exercícios efetuados por parte dos circuitos neurais espinhais (Dietz & Harkema, 2004; Ditunno *et al.*, 2012; Takao *et al.*, 2015). Para tirar partido da memorização espinhal, num TL, é essencial e tem como objetivo readaptar o doente à estação e à marcha, bem como, o sentar e o levantar. Para atingir estes objetivos é essencial executar treinos com a duração de 20 a 60 minutos e associar a estimulação da resposta neuromuscular, sensorial e motor (Carr *et al.*, 2013). Estudos em cães demonstram que para ocorrer uma memorização espinhal é necessário ocorrer 400 a 600 repetições diárias (Carr *et al.*, 2013).

3.3.Neuromodulação

A neuromodulação envolve substâncias neurotransmissoras, como as monoaminas, que são, transportadas pela corrente sanguínea ou mais rapidamente através das terminações sinápticas. Estas têm uma influência, podendo ter uma ação inibitória ou excitatória nos neurotransmissores principais com as quais coexistem nos terminais nervosos (MacKay-Lyons,

2002). Os neuromoduladores, produzidos no tronco cerebral, tais como, a serotonina e a norepinefrina, são precursores da ativação das correntes despolarizantes persistentes (CDP) (Knikou, 2012; Rossignol & Frigon, 2011). Estas substâncias alteram as propriedades funcionais dos circuitos neurais, tais como facilitar, inibir ou iniciar a atividade motora, bem como, a modificação das características celulares e sinápticas dos neurónios (MacKay-Lyons, 2002).

O objetivo da neuromodulação é promover uma modulação das CDP através do aumento do efeito excitatório de amplificação, bem como, da sustentação do desequilíbrio neural (Rossignol & Frigon, 2011).

Para haver neuromodulação é essencial estar presente um equilíbrio entre a excitação e a inibição das conexões dos IN, uma vez que, durante as diferentes fases da locomoção, os NM recebem influência excitatória glutamatérgica e inibitória glicinérgicas (Rossignol & Frigon, 2011)

4. Geradores de padrão central

O SNC apresenta várias vias neurais que são usadas para controlar as atividades motoras rítmicas, tais como a locomoção, mesmo na ausência de informação sensorial ascendente e supraespinhal motora. (Marder & Bucher, 2001; Grasso *et al.*, 2004; Guertin, 2014). Estas vias, mais propriamente, circuitos de IN, são comumente designadas por GPC, que contêm neurónios excitatórios ou inibitórios (Cai *et al.*, 2006; Gerasimenko *et al.*, 2008; Rossignol & Frigon, 2011; Thomson & Hahn, 2012c). Durante a locomoção, o NM recebe uma alternância de ritmos que promovem a formação de padrões excitatórios glutamatérgicos e inibitórios glicinérgicos durante a fase de ativação e inibição, respetivamente (Rossignol & Frigon, 2011). Os mesmos apresentam uma interação com outros componentes do sistema nervoso, tais como, as vias supraespinhais, que são importantes para o início e a adaptação da locomoção. Assim sendo, a locomoção depende do meio ambiente, das vias sensoriais e da influência de neuromoduladores, que reproduzem uma alteração ao nível celular e sináptica nos GPC, permitindo assim, a ocorrência de um movimento motor. (MacKay-Lyons, 2002; Grasso *et al.*, 2004;).

Os GPC associados à locomoção em mamíferos quadrúpedes, encontram-se nas intumescências da medula espinhal, onde apresentam uma localização bilateral e simétrica (Grillner, 2006), enquanto que os GPC que controlam o início e a terminação de uma atividade rítmica, estão localizados no tronco cerebral (Cai *et al.*, 2006; Grillner, 2006; Thomson & Hahn, 2012e), como demonstrado na figura 5. Estes GPC, associados a cada membro, são controlados de uma forma distinta mas apresentam uma interligação entre si (Rossignol & Frigon, 2011).

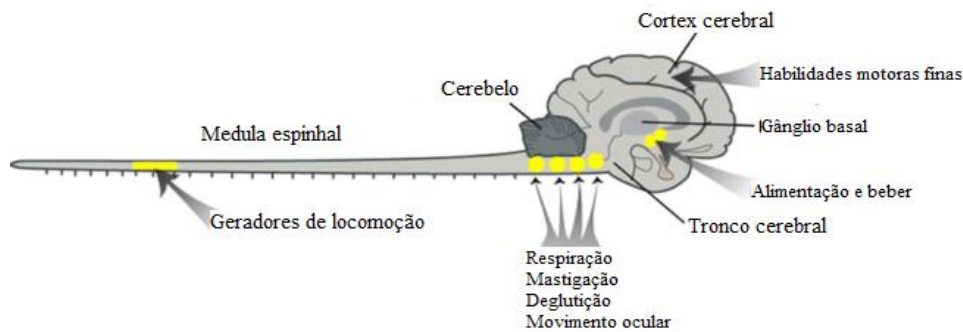


Figura 5 – Localização dos GPC no SNC. Adaptado de Grillner, 2006.

Num SNC intacto, a ação dos GPC depende da interação funcional entre o cérebro e medula espinhal (MacKay-Lyons, 2002), e promove essencialmente o controlo da marcha e postura, principalmente no bípede humano (Roy *et al.*, 2012)

Os GPC medulares não exercem a sua função de uma forma isolada, os mesmos interagem com informação proveniente do SS e do SM (Rossignol & Frigon, 2011). Os mesmos são responsáveis, de uma forma distinta, pela geração de ritmo, e conseqüentemente pelos diferentes períodos do ciclo motor, que ocorre durante a marcha, e a formação do padrão motor, que é responsável ainda, pela coordenação motora (Marder & Bucher, 2001; Rossignol & Frigon, 2011).

4.1. Propriedades dos neurónios GPC

O ritmo locomotor é gerado por neurónios espinhais, que apresentam células marca-passo responsáveis pela auto ativação oscilatória, (Marder & Bucher, 2001; Rossignol & Frigon, 2011) e por IN excitatórios que produzem descargas sincronizadas (Rossignol & Frigon, 2011).

Rossignol & Frigon em 2011, indicam que a presença de correntes despolarizantes persistentes (CDP) dependem das voltagens, responsáveis pelas amplificações sinápticas

excitatórias. Sendo estas, percussoras da estimulação neural, facilitando a ritmogénese e moldando a ação motora, responsável pela locomoção.

A CDP também tem um papel importante no início da atividade das células marca-passo (GPC) presentes na medula. A amplitude e o limiar deste tipo de corrente podem ser modelados, pela libertação de monoaminas do tronco cerebral, principalmente, a serotonina e a norepinefrina (Rossignol & Frigon, 2011).

A ocorrência de aumento de níveis de neurotransmissores inibitórios pode diminuir a excitabilidade neural e afetar circuitos espinhais específicos (Rossignol & Frigon, 2011).

4.2.Mecanismo para a seleção de determinados GPC

No cérebro ocorrem mecanismos neurais que promovem a ativação de determinados GPC (Grillner, 2006). O organismo para atingir um determinado comportamento deve inibir determinados GPC (Grillner, 2006), para ocorrer esta inibição estão envolvidos neurónios específicos conhecidos como neurónios do complexo estriado que estão presentes nos gânglios da base. Estes neurónios podem ser ativados a partir do neocortex ou através, diretamente, do tálamo. Esta ativação, por sua vez, pode ser facilitada pelo estímulo dopaminérgico (Grillner, 2006).

A comunicação de vias supraespinhais com o cérebro é fundamental para ocorrer o equilíbrio, coordenação, regulação, iniciação, modulação e terminação da locomoção (Thomson & Hahn, 2012e). A área supraespinhal apresenta cinco funções no controlo da locomoção, sendo estas, a ativação dos GPC locomotores da medula espinhal; controlo da intensidade da ação dos GPC; mantem o equilíbrio durante a locomoção; adapta os movimentos dos membros ao meio ambiente e coordena a locomoção com outros atos motores (MacKay-Lyons, 2002).

4.3.Papel do sistema sensorial nos GPC na locomoção

Existem várias teorias que descrevem a influência do SS na atividade rítmica. Segundo MacKay-Lyons em 2002, a informação sensorial aferente desempenha um papel importante na função motora mas, no entanto, o mesmo não é fundamental para o funcionamento dos GPC responsáveis pela locomoção. Para ele as respostas de retorno aferente estão envolvidas na produção de movimentos rítmicos, uma vez que, estes apresentam três características, como reforçar a atividade dos GPC; sincronizar a atividade sensorial com atividade motora e sincronizar as várias fases biomecânicas da locomoção (MacKay-Lyons, 2002)

Grillner em 2006 considera que para haver uma atividade locomotora rítmica não exige a presença de informação sensorial, uma vez que, a característica rítmica é determinada essencialmente por GPC.

4.4. Influência dos neuromoduladores nos GPC

Os neuromoduladores demonstram que os GPC são flexíveis, ou seja, produzem padrões adaptativos através de mecanismos plásticos (MacKay-Lyons, 2002). Os neuromoduladores integram uma parte do sistema GPC e a sua atividade moduladora (MacKay-Lyons, 2002).

Tem sido demonstrado que tanto os neurotransmissores (por exemplo glutamato, ácido aminobutírico, glicina, etc) como os neuromoduladores (por exemplo, serotonina e dopamina), influenciam o comportamento locomotor pelos GPC (MacKay-Lyons, 2002). Os péptidos, como a neurotensina, somatostatina, **taquicinas** e substância P, também apresentam um efeito neuromodulador nos GPC de locomoção, embora a sua ação ainda não esteja bem definida (MacKay-Lyons, 2002).

5. Locomoção

A locomoção é um ato de autopropulsão, que resulta em sucessivas contrações rítmicas coordenadas entre músculos flexores e extensores de todos os membros, acompanhados de uma alternância bilateral para bípedes e quadrúpedes (Guertin, 2014). Nos vertebrados, o seu controlo depende de vários sistemas neurais que asseguram a propulsão, orientação corporal (equilíbrio ou controlo postural) e direção (controlo da direção) (Guertin, 2014).

A locomoção é composta por duas fases, fase de protração e fase postural. Na fase de protração a extremidade do membro encontra-se suspensa e efetua um movimento cranial que envolve essencialmente músculos flexores, enquanto que na fase postural a extremidade do membro encontra-se em contacto com o chão onde o membro efetua um movimento caudal, envolvendo os músculos extensores (Uemura, 2015a).

5.1. Reflexos espinhais durante a locomoção

O estímulo sensorial não tem de produzir, necessariamente, um ritmo básico, mas é fundamental para modular a locomoção, embora dependa da informação ambiental (Rossignol & Frigon, 2011).

O circuito locomotor de GPC espinhal interage dinamicamente com a informação sensorial proveniente de recetores presentes nos músculos, articulações e pele, que moldam a locomoção (Rossignol *et al.*, 2006; Rossignol & Frigon, 2011).

Os recetores cutâneos localizados nas extremidades, na região dorsal, podem promover uma resposta reflexa coordenada para ultrapassar obstáculos em gatos e em bípedes. Os recetores cutâneos presentes na superfície palmar e plantar podem reforçar a atividade extensora, em gatos quando estes são sujeitos a um treino recorrendo à passadeira terrestre e durante a LF (Rossignol & Frigon, 2011).

A locomoção, após uma lesão na medula espinhal, é baseada no princípio da estimulação sensorial, que reativa e reorganiza os circuitos locomotores espinhais. Após uma lesão espinhal, alguns reflexos cutâneos, que normalmente têm um efeito inibitório sobre os músculos extensores, podem exercer um efeito excitatório, aumentando assim, a atividade destes músculos durante a fase postural (Rossignol & Frigon, 2011). Quando ocorre uma LMC, ocorrem alterações intrínsecas a nível celular nos GPC que promovem o retorno da locomoção nos membros pélvicos através da interação com a informação do SS (Rossignol & Frigon, 2011).

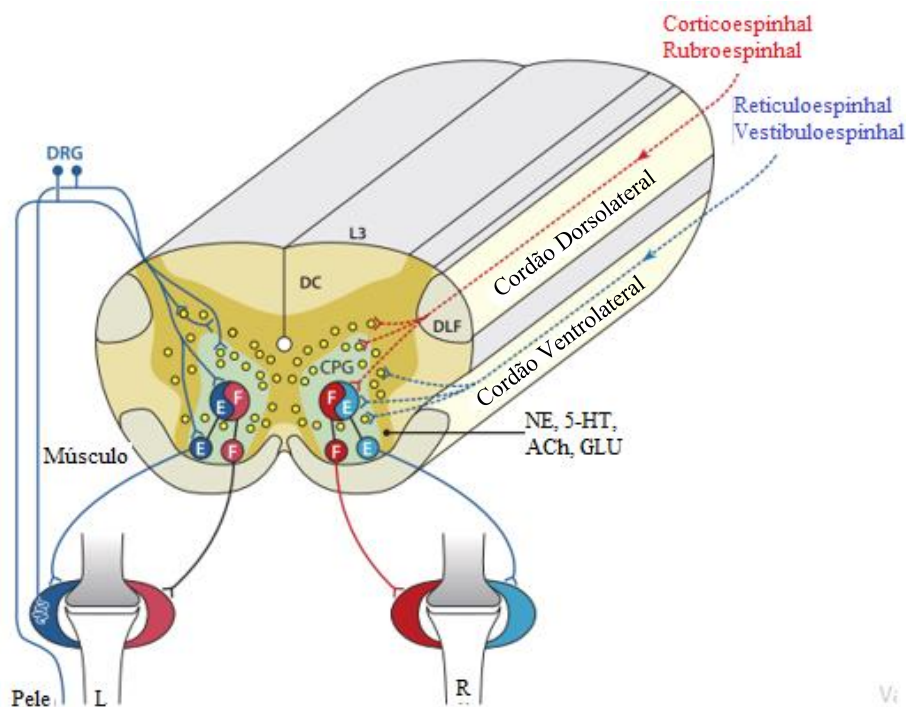


Figura 6 – Demonstração do controlo locomotor. O esquema representa um segmento da coluna vertebral lombar (L3-L4) com a respetiva substância cinzenta e branca. F – IN especializados com ação nos músculos flexores; E – IN especializados com ação nos músculos extensores; DC – coluna dorsal; DRG – gânglio da raiz dorsal. Adaptado de Rossignol & Frigon, (2011).

Quando ocorre uma lesão medular incompleta (LMI) e as vias descendentes são danificadas, as mesmas apresentam uma capacidade regenerativa, que se podem resolver de duas formas:

- Produzindo neurónios resultantes de novas conexões anatómicas;
- Melhorando as conexões, promovendo assim um reforço nos circuitos existentes (Rossignol & Frigon, 2011).

O feixe vestibuloespinal facilita os NM extensores e o feixe reticuloespinal medular facilita a flexão com a inibição da extensão. Os feixes corticoespinal e rubroespinal facilitam a flexão e são os feixes responsáveis pela neuromodulação durante as fases específicas da locomoção (Roy *et al.*, 2012; Thomson & Hahn, 2012d; Martins, 2015). A força e o ritmo dos FMM são influenciados pelo estímulo sensorial dos circuitos da medula espinal (Roy *et al.*, 2012), e assim, se promove o controlo motor, como demonstrado na figura 6.

5.2.Locomoção fictícia

Antes de explicar o conceito de LF, temos que referir, que no nosso ENRF a avaliação da SP é primordial, devendo ser observada várias vezes, uma vez que é transitória e subjetiva (Kerwin *et al.*, 2012) e deve ser diferenciada do reflexo periférico flexor (RPF), pois quando, esta está presente a locomoção não é fictícia mas sim voluntária, enquanto, na sua ausência podemos produzir através da neuroplasticidade dos GPC, e portanto na prática clínica, a presença de RPF e reflexo extensor cruzado (REC), uma LF (Courtine *et al.*, 2009; Gerasimenko *et al.*, 2010; Grillner, 2006; Oosterhuis *et al.*, 2013; Lavrov *et al.*, 2015)

Após uma LM, existem mecanismos que ficam diminuídos ou ausentes como, a excitabilidade de IN ao nível da coluna vertebral, pois existe, uma diminuição dos neuromoduladores excitatórios a partir do tronco cerebral, que regulam fortemente as propriedades intrínsecas, como os CDP (Rossignol & Frigon, 2011), sendo necessário o retorno da excitabilidade neural para que ocorra uma recuperação funcional (Rossignol & Frigon, 2011). Para ocorrer esta recuperação funcional é necessário que permaneçam, pelo menos, 5 a 10% de FMM intactos (Fitzmaurice, 2010).

Quando ocorre uma LMC, os animais apresentam um padrão de locomoção, designado como LF ou locomoção sem estímulo supraespinal (MacKay-Lyons, 2002; Courtine *et al.*, 2009; Musienko *et al.*, 2012; Roy *et al.*, 2012), ou seja, o movimento obtido é um reflexo e não é funcional embora, por vezes, o doente possa ter suporte, posição postural e marcha funcional involuntária, mais propriamente uma LFF (Roy *et al.*, 2012).

Neste tipo de locomoção, o feixe reticuloespinal e a região locomotora mesencefálica (RLM) apresentam um papel fundamental. Pode também estar associada uma via residual ou regenerada que permite a propagação de CDP e assim, pode favorecer a amplificação da automaticidade ao nível da medula espinal, iniciando assim um controlo da locomoção, postura e capacidade de aprendizagem (Martins, 2015). É de salientar que em quadrúpedes o córtex motor não é importante no controlo da locomoção, embora no bípede o mesmo é muito importante no controlo locomotor (Barbeau & Rossignol, 1987; Schmidt & Jordan, 2000; MacKay-Lyons, 2002; Uemura, 2015a; Roy *et al.*, 2012; Thomson & Hahn, 2012c).

Este movimento baseia-se numa combinação de estímulo sensorial com a atividade dos GPC (Courtine *et al.*, 2009; Roy *et al.*, 2012; Martins, 2015). A recuperação da locomoção não depende da preservação do feixe corticoespinal ou das vias propriocetiva, mas sim do papel importante da interação de pequenos circuitos (Rossignol & Frigon, 2011).

6. Abordagem de treino locomotor

A aplicação de programas de reabilitação em animais com LM e a recuperação da atividade locomotora deve-se à associação de várias modalidades de reabilitação, sendo estas, maioritariamente, o TL, a EE e a administração de agentes farmacológicos (Grasso *et al.*, 2004; Raineteau, 2008; Courtine *et al.*, 2009; Knikou, 2012; Martins, 2015).

O TL é importante na recuperação do doente uma vez que o mesmo promove uma automaticidade na atividade da medular espinal, a neuromodulação, informação sensorial em direção à medula espinal, capacidade de aprendizagem através dos circuitos locomotores e controlo da locomoção através do NMS (MacKay-Lyons, 2002; Knikou, 2012; Roy *et al.*, 2012). Todas estas alterações irão dar origem a um maior controlo e posição postural, equilíbrio, marcha, função independente e qualidade de vida (Harkema *et al.*, 2012a,b; Martins, 2015).

A sua principal função, a ativação do sistema neuromuscular, ocorre durante a repetição e a progressão do TL, com o principal objetivo de obter uma plasticidade neural (Harkema *et al.*, 2012b).

A aplicação do TL deve ser o mais breve possível, após uma lesão, uma vez que a recuperação torna-se mais notória (Martins, 2015).

O TL repetitivo fornece uma estimulação dos feixes neurais específicos para facilitar a reorganização funcional no interior da medula espinal e melhorar a saída motora proveniente de circuitos neurais espinais (Dietz & Harkema, 2004).

6.1. Influência dos feixes motores medulares no treino locomotor

A RLM e o feixe reticuloespinal são essenciais, uma vez que, promovem o movimento. A RLM é controlada pela inibição, assim sendo, o início da locomoção pode ser iniciada pela desinibição dos feixes reticuloespinal, vestibuloespinal e rubroespinal, que são ativados de uma forma rítmica durante a locomoção (Roy *et al.*, 2012).

O feixe vestibuloespinal é ativado durante a fase postural enquanto que o feixe rubroespinal e reticuloespinal são ativados pela fase de protração do ciclo locomotor (Roy *et al.*, 2012).

6.2. Treino locomotor bipedal e quadrúpedal

Existem vários protocolos para um TL bipedal, a nível da neurociência. Embora para Martins (2015) o TL deve ser considerado durante 30 min diários, 5 dias por semana durante 6 meses com início no 8º dia após lesão, confirmando assim a observação de LF entre 2 a 4 meses de TL como MacKay-Lyons (2002) e Maier *et al.* (2009). Quando existe o início de neuroplasticidade dos GPC, introduz-se o TL quadrúpedal.

6.3. Exercícios específicos no treino locomotor

No TL são executados vários exercícios de cinesioterapia de fortificação, que iram estimular o máximo desempenho por parte do doente. Podendo ser prescrito os seguintes exercícios: sentar, levantar, iniciar marcha, alteração do centro de gravidade para a esquerda, direita ou na diagonal. Estes exercícios têm como objetivo terapêutico o equilíbrio, o controlo do centro de gravidade, e a realização de atividades diárias e/ou ambulatório (Harkema *et al.*, 2012). Após a execução destes exercícios deve ser feito um TL na passadeira terrestre (Harkema *et al.*, 2012b; Martins, 2015).

6.4. Memorização do treino locomotor

A memorização do TL envolve uma recuperação da posição postural, adaptação da posição postural, recuperação de marcha, recuperação do sentar e levantar. As sessões de marcha devem ser entre 20 a 60 min para estimular a resposta neuromuscular e a resposta sensorial e motora (Harkema *et al.*, 2012a).

O doente não pode terminar o seu TL até melhorar o seu desempenho. Estes doentes são monitorizados com frequência, onde esta monitorização consiste num exame neurológico

da função motora, do equilíbrio, da função autónoma e dos parâmetros de marcha. Este treino pode durar cerca de 6 a 12 meses e deve ser efetuado por dois técnicos (Harkema *et al.*, 2012a; Martins, 2015).

6.5. Treino locomotor e neuro-reabilitação

Numa fase inicial do TL efetua-se uma sustentação do peso corporal por parte do técnico, este método é utilizado para a recuperação do doente com lesão na medula espinhal, doenças cerebrovasculares e doença de Parkinson uma vez que foi demonstrada a sua eficácia nestes casos (Alexeeva *et al.*, 2011; Duffell *et al.*, 2015a,b; Takao *et al.*, 2015).

Os autores Takao *et al.* (2015) indicam que um TL é constituído por 13 sessões mensais, com 3 sessões por semana, com uma duração de 20 a 40 min por sessão, facilitando a recuperação evidente da marcha. Este tipo de TL reduz a atividade neuromuscular anormal, permite um melhoramento da fortificação muscular e promove o equilíbrio (Duffell *et al.*, 2015a).

6.6. Espasticidade no treino locomotor

No bípede humano, 70% dos doentes com lesões medulares desenvolvem espasticidade entre os 2 a 6 meses, após a lesão na medula espinhal, associada a um aumento do tónus muscular a espasmos musculares (Roy & Edgerton, 2012).

A maioria dos estudos indica que as CDP são uma componente importante na ocorrência de espasticidade. Numa LM ocorrem alterações neurofisiológicas a um nível celular, onde promovem a alteração das CDP, conseqüentemente, o aumento do tempo da despolarização neural, levando a um aumento da espasticidade (Roy & Edgerton, 2012).

7. Acção farmacológica na neuro-reabilitação funcional

Em 1978 iniciaram-se os primeiros passos na demonstração da recuperação da condutividade axonal em axónios desmielinizados. Com o passar dos anos demonstrou-se experimentalmente a existência de substâncias que apresentam ter um efeito promissor na condutividade axonal, como por exemplo, monoaminas, mais propriamente a 4-AP. Ao longo dos anos, provou-se que esta substância poderia restaurar a condutividade de axónios desmielinizados em doentes com esclerose múltipla (EM) ou com lesões na medula espinhal (Smith *et al.*, 2000; Lim *et al.*, 2014;).

Sabemos, que numa LM surge o aparecimento de um processo degenerativo proporcionando a desmielinização axonal e interferindo com a condução axonal (Blight, 1989; Lim *et al.*, 2014). Promovendo a diminuição da mielina, e secundariamente um aumento, de forma significativa, da exposição dos canais de potássio (K^+), localizados nos internódulos, levando a uma super ação dos mesmos. Sendo assim, é necessário, o seu bloqueio para aumentar a condução do potencial de ação, recorrendo a uma abordagem farmacológica (Blight, 1989; Lim *et al.*, 2014).

Como abordagem farmacológica, é utilizada a 4-AP, sendo classificada, como um agente bloqueador dos canais de K^+ (Sherratt *et al.*, 1980; Bostock *et al.*, 1981; Blight, 1989; Davis *et al.*, 1995; Smith *et al.*, 2000; Hayes, 2004, 2007; Park *et al.*, 2012; Lim *et al.*, 2014; Pavsic *et al.*, 2015), que apresenta uma aptidão para restaurar a condução em axónios desmielinizados e melhorar a sua funcionalidade (Olby *et al.*, 2009; Lim *et al.*, 2014; Pavsic *et al.*, 2015; Savin *et al.*, 2016).

Estudos realizados em doentes com EM e LM, confirmaram que esta substância promove melhoras na locomoção, após a sua administração (Smith *et al.*, 2000; Zörner *et al.*, 2015; Savin *et al.*, 2016), pois a sua utilização demonstrou uma melhora de 35% na velocidade do andamento, após um mês de tratamento (Savin *et al.*, 2016).

Em janeiro de 2010, a Food and Drug Administration (FDA) aprovou a sua utilização em doentes com EM associada a uma disfunção ambulatoria (Savin *et al.*, 2016).

Durante 30 anos de estudo provou-se que a 4-AP não permite um aperfeiçoamento motor com uma duração prolongada, por isso, o seu uso deve ser sugerido num conceito regenerativo (Jones *et al.*, 1983; Stefoski *et al.*, 1987; Hayes *et al.*, 1994; Segal & Brunnemann, 1998; Wolfe *et al.*, 2001; DeForge *et al.*, 2004; Grijalva *et al.*, 2010; Claassen *et al.*, 2013) Existem apenas 2 estudos publicados onde a 4-AP foi utilizada em situações neurológicas aguda, como a LM (Haghighi *et al.*, 1995) ou em síndrome vestibular (Beck *et al.*, 2014), não provando eficácia.

Em 2016, Tseng *et al.*, revela que a 4-AP é um dos melhores fármacos a prescrever quando pretendemos promover a remielinização a nível periférico. Este estudo vem comprovar a teoria de Makoukji *et al.* (2012) e de Stassart *et al.* (2013) que advogam o uso da 4-AP para a remielinização axonal periférica, embora na reabilitação se prescreva também a estimulação elétrica. Tseng *et al.* (2016) refere que a prescrição de 4-AP tem uma maior vantagem uma vez, que ao fim de 35 dias os animais do estudo recuperaram 82% da velocidade de condução nervosa (VCN), em contraste, aos 55% de VCN espontânea. Sabe-se que, a estimulação elétrica

promove a regeneração axonal, já quanto à 4-AP não se pode afirmar o mesmo, pois não existe evidência científica suficiente que o suporte, mas pode-se classifica-la como um fármaco que promove a remielinização e que permite uma identificação rápida de lesões que necessitam de intervenção cirúrgica, para que, a regeneração axonal possa ocorrer (Tseng *et al.*, 2016).

A 4-AP é uma substância que apresenta efeitos secundários, tais como a ansiedade, hiperestesia, tremores e convulsões, e por este motivo, têm sido desenvolvidas substâncias sintéticas similares à 4-AP com o objetivo de aumentar a condutividade axonal mas com menos efeitos secundários (McBride *et al.*, 2006; Olby *et al.*, 2009; Lim *et al.*, 2014). Assim, existem três derivados, sendo eles o metilcarbamato, o etilcarbamato e o t-butilcarbamato (Olby *et al.*, 2009).

Estes têm sido alvo de muita investigação, quer *in vitro*, quer *in vivo*, em modelos com LM (Olby *et al.*, 2009), principalmente o t-butilcarbamato, uma vez que, demonstrou ser, *in vitro*, 100 vezes mais potente que a 4-AP (Olby *et al.*, 2009).

Num estudo incluindo 19 cães com paraplegia ou paraparésia não-ambulatoria crónica secundária a lesões agudas degenerativas e/ou traumáticas, onde se administrou 4-AP (0,5-1,2 mg/kg), t-butilcarbamato (1mg/kg) *per os* e placebo, verificou-se que em todos os casos, que foram submetidos a ambas as substâncias, melhoraram significativamente a capacidade de marcha ou capacidade postural, independentemente da variação dos sinais clínicos entre o momento da lesão e o final do estudo, que variou de quatro a cento e oito meses. De registar também que não ocorrem efeitos secundários quando foi prescrito t-butilcarbamato (Lim *et al.*, 2014).

Num trauma medular ocorre um défice grave na condução medular que envolve uma disfunção axonal devido a uma desmielinização. A função da 4-AP, como bloqueadora dos canais de K^+ ainda não está bem demonstrada, principalmente nas lesões degenerativas, existindo maior evidência na reversão da desmielinização ocorrente no trauma medular secundário a contusão ou compressão (McBride *et al.*, 2006).

Na medicina humana, é essencialmente utilizada em doentes com EM (Smith *et al.*, 2000) e doentes com trauma medular (McBride *et al.*, 2006). Sabemos que a EM é uma doença autoimune onde ocorre desmielinização axonal conduzida por um processo inflamatório (Hayes, 2007; Zörner *et al.*, 2015).

Na EM podem ocorrer lesões em diferentes partes do SNC podendo afetar áreas anatómicas que são responsáveis pelo controlo motor e o andamento (Zörner *et al.*, 2015). Os sintomas resultantes incluem uma paresia, défices sensoriais, espasticidade e fadiga,

interferindo assim, com função motora mais propriamente com a velocidade de marcha, a resistência e o equilíbrio (Zörner *et al.*, 2015).

Tanto a EM como o trauma medular, envolvem uma resposta inflamatória medular, levando a uma desmielinização proeminente (Hayes, 2007; Zörner *et al.*, 2015). Segundo Hayes (2007), a 4-AP pode ter uma ação benéfica para a espasticidade muscular. Uma administração de 4-AP intravenoso (IV) (1 mg/kg) produz uma recuperação funcional dos membros pélvicos, comprovada por eletromiografia no bípede humano (Blight, 1989). No entanto, foram descritos, na prática clínica, vários efeitos secundários, tais como: fraqueza, náuseas, hiperidrose, dispneia e vômito (Hayes, 2007). No caso de serem administradas doses elevadas podem surgir sintomas, como: convulsão, tremores, ataxia, dispneia, midríase, hipersialia e prostração (Hayes, 2004). Segundo o mesmo autor, na medicina veterinária, é considerada dose letal (DL), a dose de 3,7mg/kg, quando se refere aos cães.

7.1. Ação dos bloqueadores dos canais de K⁺

A membrana axonal apresenta várias moléculas que constituem vários canais iónicos como os canais permeáveis e canais dependentes de voltagem. Estes permitem a transferência de iões entre o meio intracelular e extracelular através da membrana axonal (Junqueira & Carneiro, 2013). Esta interação, essencialmente entre o ião sódio (Na⁺) e o ião K⁺, permite um diferencial elétrico entre ambos os meios, originando um potencial de membrana e um potencial de ação (Klein & Cunningham, 2013a).

Os canais permeáveis permitem uma permeabilidade iónica para diferentes iões quando a membrana está em repouso. A membrana celular é mais permeável ao ião K⁺ e menos permeável ao ião Na⁺, conseqüente de uma maior quantidade de canais K⁺ na membrana celular (Thomson & Hahn, 2012a; Klein, 2013; Klein & Cunningham, 2013b).

O potencial de ação é essencial para a interação funcional no SN (Klein, 2013). O mesmo é iniciado através da dinâmica dos canais iónicos dependentes de voltagem que abrem e fecham em resposta a um determinado estímulo (Klein, 2013; Klein & Cunningham, 2013b; Thomson & Hahn, 2012d). Esta dinâmica promove um aumento da permeabilidade da membrana axonal aos iões Na⁺ e K⁺, através dos respetivos canais iónicos (Kamerling, 2006; Thomson & Hahn, 2012b; Uemura, 2015a). Para ocorrer esta dinâmica, os dendritos neuronais terão de receber uma informação pré-sináptica, originando potenciais de ação pós sinápticos (Kamerling, 2006). Estes potenciais, quando em número suficiente, ou seja, quando atingem limiar de -55 mV, são responsáveis pela alteração do potencial de membrana, ativando

consequentemente, os canais iónicos dependentes de voltagem no segmento inicial do axónio, promovendo um potencial de ação (Kamerling, 2006; Uemura, 2015a).

A ação dos bloqueadores dos canais de K^+ é executada ao nível dos canais de K^+ . Existem evidências de que os mesmos, principalmente os de ativação rápida, podem ser encontrados sob a porção de mielina, sendo assim, quando ocorre uma desmielinização estes canais de K^+ tornam-se expostos e sucede a sua ativação (Olby *et al.*, 2009; Pavsic *et al.*, 2015). Nestes casos quando ocorre desmielinização, a 4-AP restaura a condução axonal em axónios anatomicamente intactos e axónios fisiologicamente disfuncionais, através do bloqueio dos canais de K^+ , aumentando assim, o potencial de ação, tendo o seu efeito notório no SNP (Olby *et al.*, 2009).

A Fampyra® é uma forma de libertação prolongada de 4-AP, é uma molécula solúvel em gordura e é provida de uma aptidão que permite a sua passagem pela barreira hematoencefálica (Pavsic *et al.*, 2015).

Segundo os autores Smith *et al.* (2000), a 4-AP potencia a transmissão sináptica e aumenta o tónus muscular. A administração de doses baixas não confirma um efeito na condutividade de neurónios desmielinizados no SNC, embora em doses elevadas, a condutividade tenha sido demonstrada.

É considerada um pró convulsivo, uma vez que, para haver um bloqueio dos canais de K^+ esta tem de se acumular dentro da célula (Smith *et al.*, 2000; Hayes, 2004). Os diferentes canais de K^+ exibem diferentes graus de sensibilidade à 4-AP (Hayes, 2007). A sua ação prolongada resulta num influxo de cálcio (Ca^+) para a terminação pré sináptica, promovendo assim a libertação do neurotransmissor. Caso envolva um neurotransmissor neuromuscular, pode ser considerada um potenciador da contração muscular, tornando-se essencial para a NRF (Hayes, 2004; Hyes, 2007; Olby *et al.*, 2009; Pavsic *et al.*, 2015).

A 4-AP permite diferentes respostas entre fibras motoras e sensoriais desmielinizadas. O bloqueio dos canais de K^+ causa uma descarga espontânea no axónio sensorial aumentando assim a excitabilidade no nervo sensorial cutâneo, estimulando o SS. (Hayes, 2004). Hayes (2004) e Pavsic *et al.* (2015) defendem que a 4-AP apresenta propriedades imunomoduladoras, promovendo o bloqueio dos canais de K^+ nos linfócitos T e modificando, assim a função proliferativa e a função das células efectoras.

Material e métodos

Durante o período de estágio, entre 1 de setembro de 2015 e 3 de fevereiro de 2016, na consulta de NRF no HVA/CRAA, foram selecionados nove casos, com a classificação de paraplegias de grau 0 e 1 segundo a escala de Frankel modificada.

Todos os casos foram submetidos a meios complementares de diagnóstico, tais como, radiologia, mielografia, tomografia computadorizada e ressonância magnética e após um diagnóstico definitivo, todos foram sujeitos ao mesmo protocolo de NRF.

1. Critérios de seleção

Foram selecionados para o estudo descritivo, os cães que apresentaram a classificação neurológica de paraplegia de grau 0 e 1 (Apêndice I, tabela 1) devido a lesões medulares, completas ou incompletas, na região toracolombar (segmento vertebral da T2 à L4), independentemente da idade, género, raça, peso, etiologia e tipo de maneio administrado (cirúrgico ou conservativo), e que após quinze dias de NRF com TL não recuperaram a sensibilidade à dor profunda (SP), tendo sido submetido a um protocolo terapêutico incluindo, além do TL, a administração de 4-AP.

2. Apresentação dos doentes

Na tabela 7, encontram-se descritos os 9 casos clínicos incluídos no estudo.

Tabela 7 - Apresentação dos doentes do estudo, tendo em conta a sua idade, peso, género, raça, local da lesão, tipo de lesão, extensão da lesão e maneio utilizado.

ID	Idade (anos)	Peso (Kg)	Género	Raça	Local da lesão	Tipo de lesão	Extensão da lesão	Maneio
1	14	25,6	Macho	Labrador	Toracolombar	<i>Hansen</i> Tipo II	Incompleta	Cirúrgico
2	3	10,3	Fêmea	Bulldog Francês	Toracolombar	<i>Hansen</i> tipo I	Incompleta	Cirúrgico
3	4	3,5	Macho	SRD	Toracolombar	<i>Hansen</i> tipo I	Completa	Conservativo
4	1	25,45	Macho	Labrador	Toracolombar	Trauma	Completa	Conservativo
5	5	6,8	Macho	SRD	Toracolombar	<i>Hansen</i> tipo I	Completa	Conservativo
6	2	8,7	Fêmea	Bulldog Francês	Toracolombar	<i>Hansen</i> tipo I	Incompleta	Cirúrgico
7	11	34,45	Fêmea	Pastor alemão	Toracolombar	<i>Hansen</i> tipo II	Incompleta	Cirúrgico
8	11	21,3	Macho	SRD	Toracolombar	<i>Hansen</i> tipo II	Incompleta	Conservativo
9	4	5,2	Macho	Jack Russel	Toracolombar	<i>Hansen</i> tipo I	Incompleta	Cirúrgico

3. Protocolo de neuro-reabilitação funcional no CRAA

O protocolo de NRF empregue nos animais em estudo, segundo Martins (2015), incluiu:

- Exercícios de cinesioterapia activos/passivos com seis sessões diárias:
 - ✓ Estação ativa/passiva durante 10 minutos (min);
 - ✓ Exercício de reflexo flexor, trinta vezes em cada MP;
 - ✓ Bicicletas na almofada de estimulação central (AEC), cinquenta vezes em cada MP.
- Eletromioestimulação recorrendo ao BTL – 4825s, premium, aplicando a técnica segmental, tanto nos músculos flexores como nos músculos extensores, respeitando a regra do agonista/antagonista, três vezes ao dia.
 - Hidroterapia realizada - seis sessões por semana, com a duração de 6 a 10 min cada, a uma velocidade de 1 a 2,5 Km/h, embora a velocidade tenha sido aumentada entre 10 a 25% consoante a recuperação neurológica.
 - O TL – seis sessões por semana com passadeira terrestre. Os doentes iniciaram o protocolo três vezes ao dia (TID) com uma duração de 5 min durante os primeiros três dias, embora a cada três dias a duração do treino aumentou para mais 5 min, progressivamente, e quando atingiu os 20 min reduziu-se para bidiários (BID), assim como, quando atingiu os 30 min foi reduzido para diário.

4. Administração do fármaco 4-AP

Em Portugal o fármaco 4-AP (Fampyra®) encontra-se sob a forma de comprimido, numa concentração de 10 mg. A sua administração foi feita quinze dias após o início do protocolo de NRF. O protocolo de administração decorreu de uma forma BID, *per os*, sendo iniciado com uma dose de 0,3 mg/kg, seguido de aumentos graduais até 1,1 mg/kg, durante dois meses consecutivos (Figura7), este protocolo de administração foi elaborado, de modo, a que os efeitos secundários ao fármaco sejam residuais, permitindo assim que nenhum animal fosse retirado do estudo. A abordagem começou com uma dose inferior ao intervalo de segurança da 4-AP (0,5 -1,2 mg/kg) (Lim *et al.*, 2014).

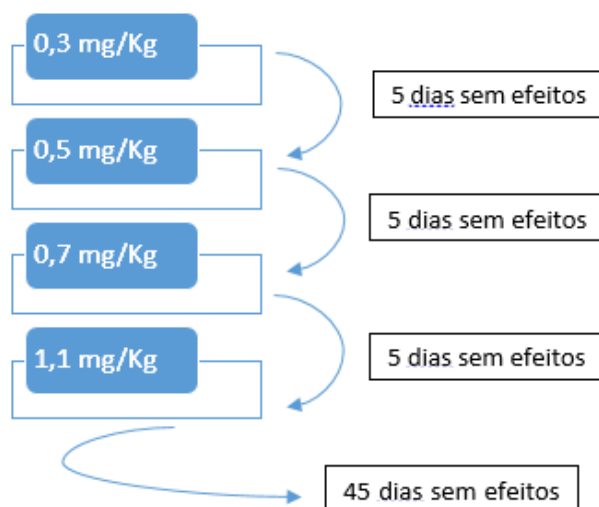


Figura 7 – Diagrama terapêutico do fármaco 4-AP utilizado no HVA/CRAA

Os doentes que apresentaram efeitos secundários graves, tais como vômitos e diarreias persistentes e convulsões, secundários à administração da 4-AP, como condição do estudo descritivo, foram retirados automaticamente do mesmo, e todos os doentes foram monitorizados, tendo sido avaliados os parâmetros vitais, tais como, estado mental, função cardíaca através de um electrocardiograma (smart ECG SE-6), frequência respiratória, temperatura, membranas mucosas, tempo de repleção capilar, pressão arterial sistólica e média através do petMAP, graphic II e débito urinário, diariamente (Apêndice IV).

Caso fosse detetado um efeito secundário, como referido em cima, recorria-se aos seguintes protocolos terapêuticos:

- Vômito: maropitam SC (Cerenia®) - 1mg/ Kg e Ranitidina SC - 2 mg/Kg;
- Diarreia: metronidazol IV - 2mg/Kg ou Flagyl® *per os* - 12,5 mg/Kg;
- Convulsões: Diazepam IV (Valium®) - 0,5 mg/Kg ou Stesolid® rectal - 1mg/Kg

5. Exame de neuro-reabilitação funcional

Após os quinze dias de NRF, os doentes foram submetidos a um exame de neuro-reabilitação funcional (ENRF) diário, TID, tendo sido registado sob a forma de vídeo (Nikon D3200) e sob a forma de um formulário, demonstrado no apêndice III. O ENRF consistiu numa abordagem neurológica onde se avaliaram os seguintes parâmetros:

- Reflexos periféricos: reflexo flexor (RPF), reflexo patelar (RPP), reflexo cutâneo do tronco (RCT);

- Teste de reação postural (TRP), mais propriamente o posicionamento postural;
- Presença ou ausência de reflexo extensor cruzado (REC);
- Verificação da sensibilidade à dor profunda (SP);
- Reflexo da cauda (RC);
- Verificação de estação ativa (EA) e estação passiva (EP);
- Verificação da micção voluntária (MV).

Os resultados obtidos, referente ao ENRF, foram baseados, essencialmente, em três momentos temporais ao longo do estudo, tendo sido considerados:

- T0 – Quinze dias após o início da NRF;
- T1 – Quinze dias após o início da administração da 4-AP;
- T2 – Após terminar a administração da 4-AP.

6. Método estatístico

O programa informático utilizado para a elaboração da base de dados foi a folha de cálculo do Microsoft Office Excel 2013 ®.

A categorização da amostra foi feita tendo em conta as seguintes variáveis, género, idade, raça, tipo de lesão, maneio, extensão da lesão e diferentes variáveis do exame de neuro-reabilitação funcional, tais como, reflexo periférico flexor, reflexo periférico extensor cruzado, reflexo periférico patelar, sensibilidade à dor profunda, teste de reação postural (posicionamento postural), reflexo cutâneo do tronco, reflexo da cauda, estação ativa, estação passiva e micção voluntária.

Resultados

1. Características da amostra

A amostra foi composta por nove cães com paraplegia de grau 0 e 1. Relativamente ao género, a amostra incluiu seis machos e três fêmeas (Gráfico 2), e três animais geriátricos, ou seja, com idade igual ou superior a sete anos (Gráfico 3).

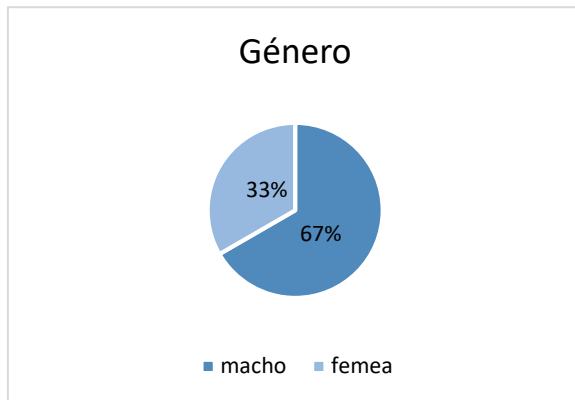


Gráfico 2 - Distribuição da amostra relativamente ao género (n=9).

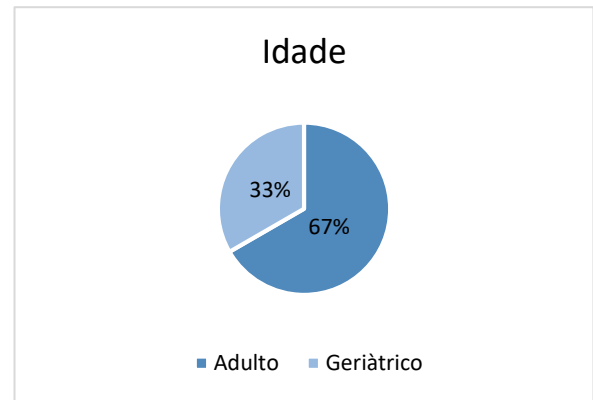


Gráfico 3 - Distribuição da amostra relativamente à idade (n=9).

Relativamente à distribuição racial, os cães em raça definida constituíram 33,3% dos doentes (Gráfico 4).

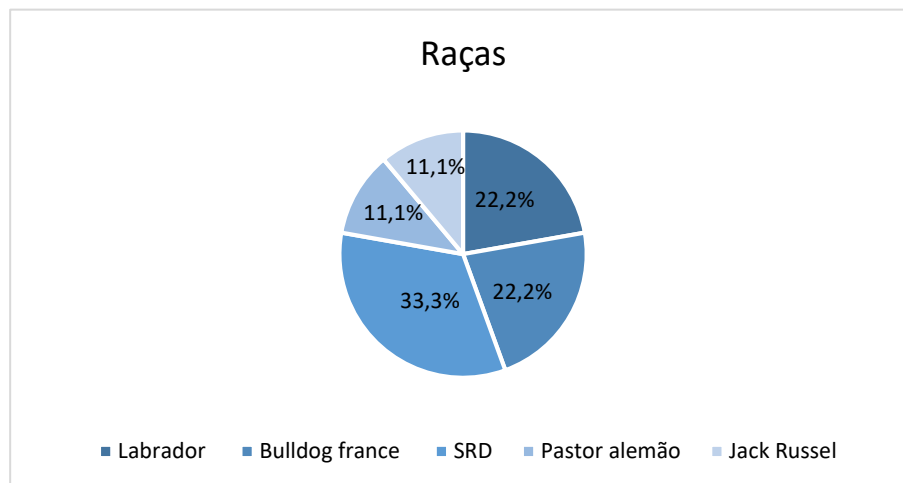


Gráfico 4 - Distribuição da amostra relativamente às raças (n=9).

Dos nove casos considerados apenas 11% tiveram uma lesão toracolombar devido a um trauma medular enquanto os restantes casos (89%), sofreram hérnias toracolombares, dos quais 56% eram hérnias de *Hansen* tipo I e 33% eram *Hansen* tipo II (Gráfico 5).

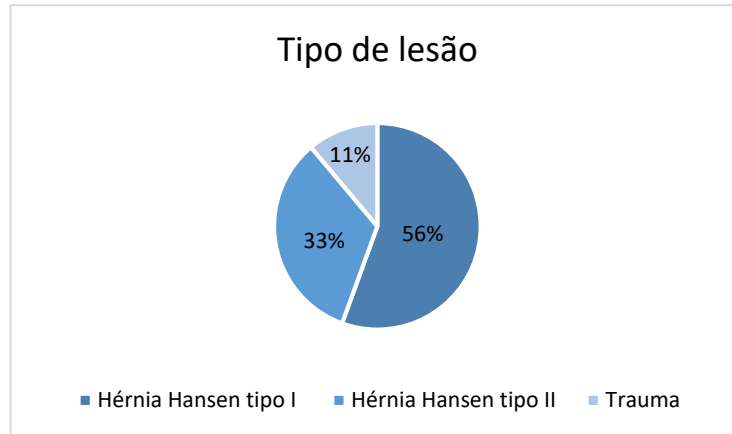


Gráfico 5 - Distribuição da amostra relativamente ao tipo de lesão (n=9).

Em relação à extensão da lesão, um terço dos casos apresentaram uma lesão incompleta e os restantes sofreram lesões completas da medula (Gráfico 6). 44% dos dentes foram tratados com maneio conservativo, enquanto que os restantes tiveram acesso a um maneio cirúrgico (Gráfico 7).

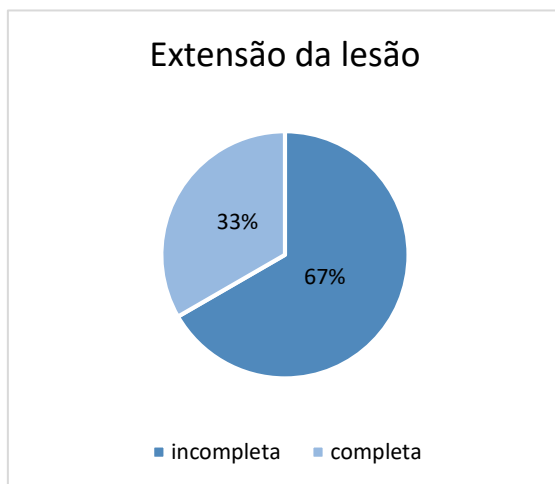


Gráfico 6 - Distribuição da amostra relativamente à extensão da lesão (n=9).

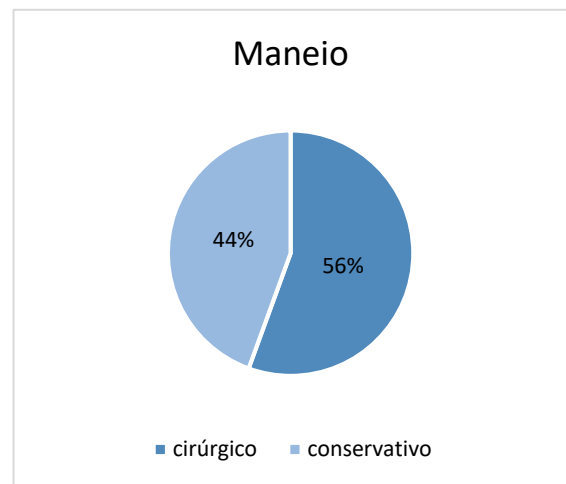


Gráfico 7 - Distribuição da amostra relativamente ao maneio (n=9).

2. Comparação dos resultados obtidos no ENRF em T0, T1 e T2

Na seguinte tabela está representada a comparação dos défices neurológicos, apresentados temporalmente em T0, T1 e T2, dos doentes, que não evoluíram de forma positiva, a nível neurológico, nos primeiros quinze dias de NRF, pois os que evoluíram foram retirados do estudo, e não lhes foi administrado o fármaco 4-AP.

Ana Filipa Guerreiro de Oliveira – Estudo descritivo do efeito farmacológico da 4-aminopiridina na neuro-reabilitação funcional de paraplegias de grau 0 e 1 em cães

Tabela 8 – Representação da classificação dos doentes em T0,T1,e T2, tendo em conta todas as alterações neurológicas, representadas a azul.

ID		1			2			3			4			5			6			7			8			9		
Teste		T0	T1	T2	T0	T1	T2	T0	T1	T2	T0	T1	T2	T0	T1	T2	T0	T1	T2	T0	T1	T2	T0	T1	T2	T0	T1	T2
RPF	E	D	N	N	D	D	N	N	N	N	N	N	N	A	D	N	A	A	A	D	N	N	D	D	D	N	N	N
	Dt	D	N	N	D	D	N	N	N	N	N	N	N	A	D	N	A	A	A	D	N	N	D	D	D	N	N	N
REC	E	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	D	P	P	P	P	P	P	P	P
	Dt	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	D	P	P	P	P	P	P	P	P
RPP	E	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	D	N	N	D	D	D	N	N	N
	Dt	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	D	N	N	D	D	D	N	N	N
SP	E	A	A	N	A	A	N	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	N	A	A	A	A	A	N
	Dt	A	A	N	A	A	N	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	N	A	A	A	A	A	N
TRP	E	A	A	A	D	D	N	A	A	Iv	A	A	A	A	A	D	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	
	Dt	A	A	A	D	D	D	A	A	Iv	A	A	A	A	A	D	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	
RCT	E	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	
	Dt	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	
RC		N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	A	A	A	N	N	N	A	A	A	N	N	N
EA		A	A	A	A	A	P	A	A	P	A	A	P	A	A	P	A	A	A	A	A	P	A	A	A	A	A	P
EP		A	A	A	A	P	P	A	P	P	A	P	P	A	P	P	A	A	A	A	P	P	A	P	P	A	P	P
MV		A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	

RPF – reflexo periférico postural; REC - reflexo extensor cruzado; RPP – Reflexo periférico patelar; SP – sensibilidade à dor profunda; TRP – teste de reacção postural; RCT – reflexo cutâneo do tronco; RC – reflexo da cauda; EA – estação activa; MV – micção voluntária; E – esquerda; Dt – direita; A – ausente; D - diminuído; P – presente; N – normal; Iv – involuntário.

No estudo descritivo foram avaliados vários parâmetros neurológicos, tais como:

2.1. Reflexo periférico flexor (RPF)

Quanto à avaliação deste reflexo, obtivemos:

✓ Antes da administração da 4-AP, apenas três casos apresentaram este reflexo normal, o que equivale a 33% da amostra. Nos restantes seis casos, 45% (quatro casos) apresentaram uma diminuição do reflexo e 22% (dois casos) apresentaram ausência do mesmo.

✓ Em T1, os dois doentes que apresentavam o RPF ausente, um deles passou o RPF para diminuído, enquanto que dos quatro doentes que apresentavam o RPF diminuído, três deles passaram a RPF normal. Assim sendo, 67% (seis casos) da amostra apresentaram este reflexo normal, enquanto que 22% da amostra apresentaram este reflexo diminuído e apenas 11% apresentaram o mesmo como ausente.

✓ Em T2, não foram visíveis alterações significativas, exceto um doente em que o RPF passou de diminuído para normal. No final do estudo, 78% dos casos apresentaram um reflexo normal e 22% apresentaram diminuído e ausência do RPF.

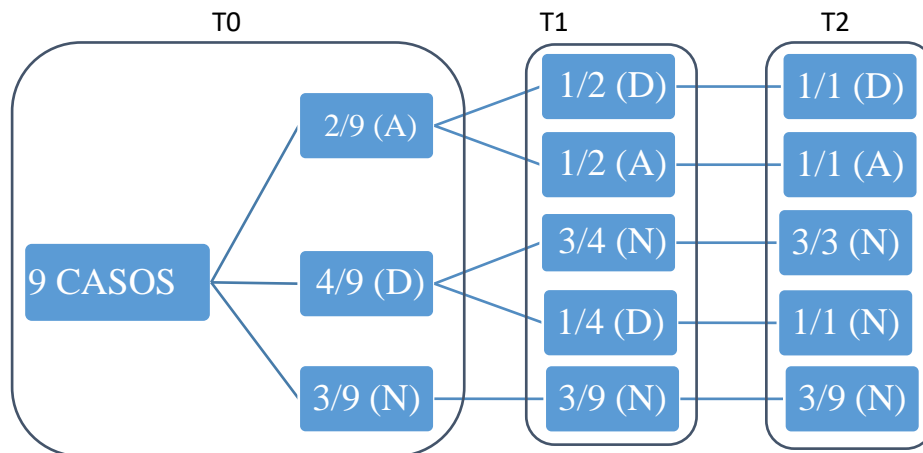


Figura 8 - Diagrama das alterações presentes ao ENRF em T0, T1 e T2, referente ao RPF. A – ausente; D – diminuído; N – normal.

2.2. Reflexo periférico extensor cruzado (REC)

Ao avaliar o REC, em T0 verificou-se que 89% dos casos apresentaram a presença do mesmo e 11% (um caso), apresentou o reflexo diminuído. Foram visíveis alterações mais notórias em T1, sendo que o único caso que apresentou este reflexo diminuído em T0, melhorou para presente. Sendo assim em T2 100% dos doentes apresentou a presença do REC, como demonstrado na figura 9.

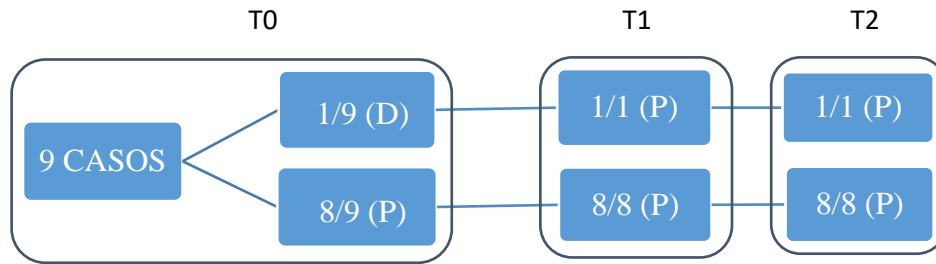


Figura 9 - Diagrama das alterações presentes ao ENRF em T0, T1 e T2, referente ao REC. D – diminuído; P – presente.

2.3. Reflexo periférico patelar (RPP)

Em T0, 78% dos casos apresentaram o RPP normal e 22% (dois casos), apresentaram uma diminuição do mesmo. Destes dois casos classificados como diminuídos em T0, apenas um recuperou o RPP em T1. Em T2 não se registaram alterações, estando o RPP normal em 8 casos e diminuído em apenas 1 doente, tal como demonstrado na figura 10.

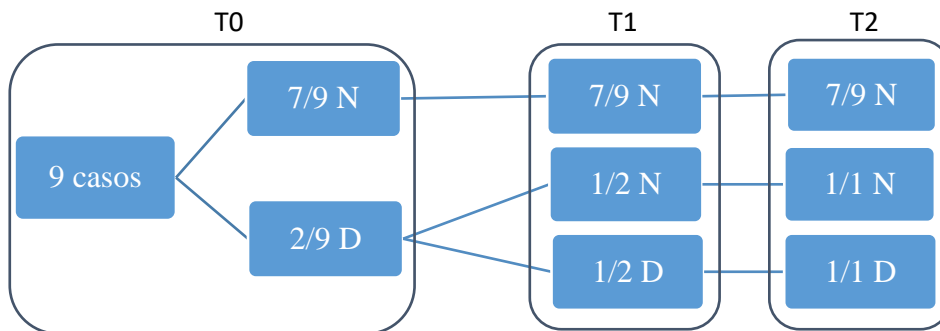


Figura 10 – Diagrama das alterações presentes ao ENRF em T0, T1 e T2, referente ao RPP. D – diminuído; N – normal.

2.4. Sensibilidade à dor profunda (SP)

Durante o ENRF, em T0 e T1, todos os casos apresentaram uma ausência da SP. Em T2 44% dos doentes (quatro casos) normalizaram a SP, enquanto que 56% mantiveram a SP ausente, como demonstrado na figura 11.

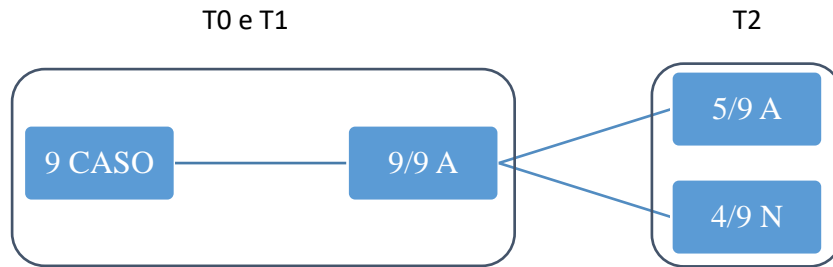


Figura 11 – Diagrama das alterações presentes ao ENRF em T0, T1 e T2, referente ao SP. A – ausente; N – normal.

2.5. Teste de Reacção postural (TRP)

Em T0 e T1, 89% (8/9) dos casos apresentaram TRP (posicionamento postural) ausente. Apenas um caso apresentou TRP diminuído. Ao analisar este teste, em T2, 68% dos casos permaneceram com o TRP ausente, 11%, passaram de um estado de ausência para um diminuído, 11% apresentou TRP de uma forma involuntária e outros 11% que apresentaram este teste diminuído em T0 e T1, passaram para normal apenas no MP esquerdo (Figura12).

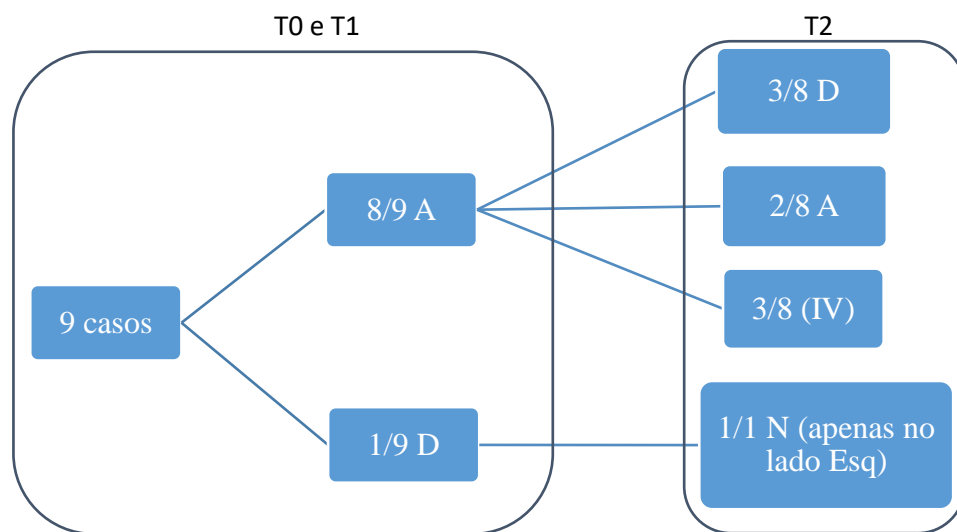


Figura 12 – Diagrama das alterações presentes ao ENRF em T0, T1 e T2, referente ao RPC. A – ausente; D – diminuído; IV – involuntário.

2.6. Reflexo cutâneo do tronco (RCT)

Todos os cães apresentaram em T1, uma progressão caudal de 25% em relação ao RCT e ainda 50% de progressão caudal em T2, embora o RCT não tenha sido atingido na sua totalidade em relação á localização anatómica normal do RCT.

2.7. Reflexo da cauda (RC)

Durante o estudo, o RC esteve sem qualquer alteração em T0, T1 e T2. Dos nove casos, apenas dois casos apresentaram o reflexo ausente e os restantes apresentaram o reflexo normal.

2.8. Estação ativa (EA)

Relativamente à EA, esteve ausente em T0 e T1 para todos os casos. Apenas em T2 se verificou alterações, em que 77% dos doentes normalizaram-na enquanto que 23% mantiveram-na ausente (Figura 13).

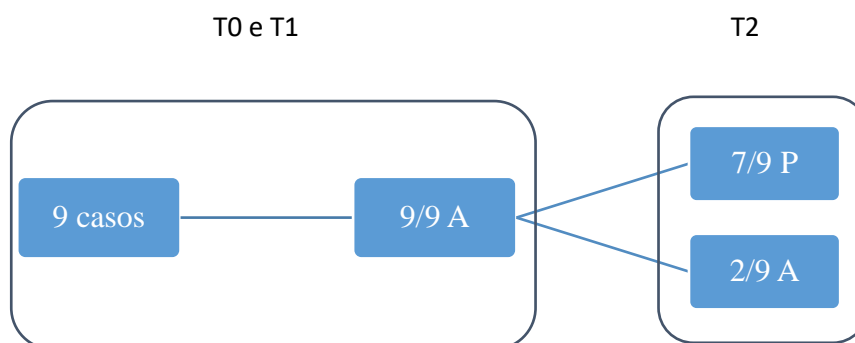


Figura 13 – Diagrama das alterações presentes ao ENRF antes (T0), um mês (T1) e dois meses após o início da administração do fármaco 4-AP (T2), referente à EA. A – ausente; P – presente.

2.9. Estação passiva (EP)

A análise da EP em T0, demonstrou que todos cães apresentaram ausência da mesma. Em T1, 78% dos casos manifestaram a sua presença enquanto que 22% não manifestaram qualquer tipo de alteração (figura 14).

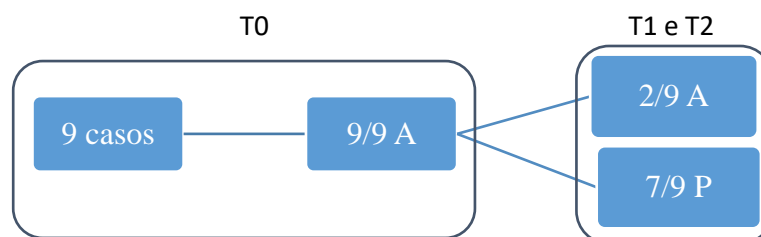


Figura 14 – Diagrama das alterações presentes ao ENRF antes (T0), um mês (T1) e dois meses após o início da administração do fármaco 4-AP (T2), referente à EP. A – ausente; D – diminuído.

2.10. Micção voluntária

Durante o estudo nenhum dos doentes apresentou MV em T0, T1 e T2.

2.11. Tipo de capacidade locomotora (voluntária ou fictícia) no fim do estudo

Para indicar o tipo de capacidade motora, no fim do estudo, os doentes foram divididos em duas categorias segundo a presença de SP. Assim, quando manifestavam capacidade motora e SP presente, os doentes foram classificados, como tendo, uma LV, enquanto que a locomoção daqueles com SP ausente foi classificada de fictícia.

Três casos obtiveram uma LV, onde um caso foi classificado segundo a escala de Frankel modificada (apêndice I, tabela 1) como paraparésico não ambulatório (grau III) e os restantes com uma locomoção fictícia sem disfunção (grau V). Dos cinco casos classificados com LF, apenas dois apresentaram uma LFF (Tabela 9).

Em suma, cerca de 56% dos doentes obtiveram uma locomoção funcional.

Tabela 9 – Demonstração dos diferentes tipos de locomoção no final do estudo.

ID	Locomoção voluntária		Locomoção fictícia	
	EFM grau III	EFM grau V	Funcional	Não funcional
1	X			
2		X		
3			X	
4				X
5			X	
6				X
7		X		
8				X
9		X		

Discussão

A ocorrência de lesões toracolombares é cada vez mais frequente em cães. Estas, na sua maioria, podem tornar animais, com uma classificação neurológica, segundo a escala de Frankel modificada, como paraplégicos de grau 0 e 1. Nestes casos são utilizados protocolos de NRF, que por vezes não são suficientes para promover uma LV e/ou uma LFF. Para tal, o presente estudo teve como principal objetivo avaliar a eficácia da associação farmacológica à NRF, em doentes com paraplegia de grau 0 e 1, onde não ocorreu uma progressão neurológica positiva, após um protocolo de NRF.

Os 9 casos incluídos neste estudo apresentaram lesões toracolombares, na maioria hérnias de *Hansen* tipo I e II. Este tipo e localização de lesões medulares é comum devido, ao facto do ligamento intercápital terminar ao nível da décima primeira vértebra torácica permitindo a existência de maior instabilidade da coluna vertebral (Morales & Aige, 2012; Taylor, 2014).

O ENRF teve como principal objetivo avaliar várias componentes do SNC e SNP, ao longo do estudo. Uma vez que todos os casos apresentaram lesões toracolombares entre T2-L4, era de esperar que apresentassem alterações no ENRF, sugestivas de lesão de NMS, mas em alguns casos, ocorreu uma regressão caudal que abrangeu a intumescência pélvica, promovendo alterações mais complexas sugestivas de lesões mistas (NMS e NMI).

O RPF nos MP é um reflexo que indica a integridade da intumescência pélvica, portanto a melhoria do mesmo, nos casos incluídos no estudo, permite indicar a presença de neuroplasticidade dos GPC, sendo esta importante, nos casos com ausência de SP, pois é necessária a sua ausência, para atingir uma LF como referido na literatura (Courtine *et al.*, 2009; Roy *et al.*, 2012; Martins, 2015).

No final do estudo, 78% dos casos apresentaram o RPF normal e 22% (2/9) dos doentes mantiveram o RPF sem manifestarem qualquer tipo de alteração ao longo do tempo. Destes dois, um doente apresentou o reflexo ausente e o outro apresentou o reflexo diminuído, ambos sem SP. Tal resultado deve-se ao facto de ambos terem desenvolvido uma mielomalácia descendente que impediu a melhoria do quadro clínico durante o estudo.

Dos quatro animais que obtiveram SP em T2, apenas três apresentaram o RPF diminuído em T0 e todos recuperaram a normalidade deste reflexo sugerindo que nestes casos foi demonstrado a ocorrência de neuroplasticidade, do feixe rubroespinal, associada a uma maior mielinização dos IN, como refere Raineteau (2008) e Thomson & Hahn (2012c). Dos 5

animais que não melhoraram a SP, apenas 1 melhorou este reflexo para normal, tal ocorreu devido a uma neuroplasticidade dos GPC, estando de acordo com Roy *et al.*, (2012).

A presença de REC é essencial para determinar a facilidade em obter uma LF. No ENRF em T0, todos os animais que não recuperaram a SP, apresentaram a presença deste reflexo, portanto, os 5 casos sem SP tinham uma maior facilidade de obter uma LF. Em T0, apenas 1 doente apresentou este reflexo diminuído, tendo este, recuperado a SP posteriormente. No final do estudo este caso normalizou o reflexo devido à neuroplasticidade dos feixes envolvidos, nomeadamente o feixe reticuloespinhal pontino e o vestibuloespinhal lateral, dado que são responsáveis pela excitação do NMI α e NMI γ (Thomson & Hahn, 2012d; Uemura, 2015a).

A avaliação do RPP é importante para o estudo, uma vez que, a sua presença juntamente com o RPF, indica que a lesão pode ser sugestiva de NMS e não de NMI, ou pode, ainda auxiliar na avaliação da regressão da doença. O RPP é um reflexo monossináptico que envolve a estimulação do NS do nervo femoral e do NMI α , gerando uma resposta muscular ao estímulo. Apenas 2 doentes apresentaram este reflexo diminuído, tendo-se observado a normalização do reflexo em 1 caso, sugerindo a ocorrência de neuroplasticidade dos IN envolvidos neste reflexo.

Nos doentes que apresentaram actividade locomotora no final do estudo, foi avaliada a SP para determinar se a locomoção era de fato voluntária ou então fictícia (Kerwin *et al.*, 2012). Foi observado que 4 doentes adquiriram LV e 1 foi classificado, segundo a escala de Franklin modificada, como tendo uma paraparésia não ambulatória (grau III). Este doente recuperou a SP em T1. Os restantes 3 doentes apresentaram LV e exibiram uma recuperação da SP. Estes resultados indicam que nos casos mencionados ocorreu uma neuroplasticidade dos feixes responsáveis pela fase postural, como o feixe reticuloespinhal pontino e o vestibuloespinhal, e dos feixes responsáveis pela fase de protração, tais como, o feixe rubroespinhal e o corticoespinhal (Roy *et al.*, 2012; Thomson & Hahn, 2012d; Guertin, 2014; Martins 2015; Uemura 2015a).

Os 2 doentes que no final do estudo apresentaram uma LFF, obviamente não recuperaram a SP ao longo do estudo. Nestes casos, o treino locomotor estimulou a neuroplasticidade dos GPC e IN entre os membros torácicos e pélvicos, tal como referido nos estudos de Marder & Bucher (2001) e Rossignol & Frigon (2011), bem como a memorização (Dietz & Harkema, 2004; Grasso *et al.*, 2004; Grillner, 2006; Ditunno *et al.*, 2012; Takao *et al.*, 2015).

Relativamente aos 3 doentes que no final do estudo foram classificados, segundo a locomoção, como tendo uma locomoção fictícia não funcional (LFNF), não recuperaram a SP ao longo do tempo, e não ocorreu a neuroplasticidade dos GPC e dos IN, o que é justificado pela presença de mielomalacia descendente com agravamento do quadro clínico.

Neste trabalho, verificou-se que 5 doentes apresentaram, no fim do estudo TRP diminuído e os 2 com mielomalácia não recuperaram, embora os restantes casos de LFF demonstraram um pseudo-TRP, justificando-se pela neuroplasticidade dos feixes ascendentes espinotalâmicos, tal como descrito na literatura (Edgerton & Roy, 2009b), uma vez que ambos consideram que a neuroplasticidade, referente a um pseudo-TRP involuntário, ocorre devido à eficácia das sinapses quando sujeitas a um perfil sensorial que promove uma combinação sincronizada da função motora, mesmo na ausência de um estímulo supraespinhal.

Na neurologia veterinária o RCT é um indicador de prognóstico, pois quando está presente e depois é perdido, indica que o prognóstico é reservado, e quando surge ao fim de 12 a 20 semanas após a lesão, é um fator indicador de maior hipótese de recuperação da função motora (Muguet-Chanoit *et al.*, 2011; Jeffery *et al.*, 2013). Em todos os doentes no estudo ocorreu uma progressão positiva deste reflexo, mas não ocorreu uma recuperação total do mesmo. Assim, verificou-se que 10 semanas de estudo, pode não ser suficiente para avaliar a recuperação total deste reflexo, uma vez que o mesmo pode surgir ao fim de 12 a 20 semanas após a lesão.

Quanto à EA e à EP, verificou-se que todos os casos no fim do estudo as apresentaram, exceto os casos de mielomalacia, o que pode ser explicado pela neuroplasticidade, neuromodulação e memorização do feixe vestibuloespinhal, como referido por Roy *et al.* (2012), Thomson & Hahn (2012d) e Martins (2015).

Relativamente ao RC, apenas 2 doentes, sem SP, não apresentaram movimento da cauda, tal deveu-se ao facto de ambos terem tido, posteriormente uma mielomalácia descendente. Nos restantes casos que não apresentaram uma melhoria da SP, manifestaram a presença de reflexo da cauda, sendo este considerado um movimento involuntário, uma vez que estes animais apresentaram uma LF. O mecanismo neurológico ainda não é conhecido, mas considera-se que provavelmente ocorre uma remodelação das sinapses de IN motores (Muguet-Chanoit *et al.*, 2011).

Os nove casos considerados, apresentam uma amostragem reduzida e muito heterógena relativamente à idade, género e raças. Isto significa que não apresentam uma extrapolação para a população.

Conclusão

O presente estudo permitiu concluir que, por si só, o treino locomotor pode não ser suficiente para promover as propriedades intrínsecas da medula, tais como, neuroplasticidade, neuromodulação e memorização. No entanto, a utilização de um agente farmacológico em associação ao treino locomotor parece favorecer a locomoção fictícia funcional, possivelmente devido à estimulação de GPC, ou promover uma locomoção funcional através das propriedades de remielinização da 4-AP nos feixes descendentes.

A utilização da 4-AP nestes nove casos, e perante os resultados obtidos em estudos científicos anteriores, permite-nos concluir que a sua aplicação na clínica de reabilitação funcional, quando associada ao treino locomotor pode contribuir para a recuperação da actividade motora de doentes com lesões medulares, quando a neuro-reabilitação funcional não é suficiente para promover a progressão neurológica.

Assim, os doentes preliminares deste estudo reforçam o interesse e a necessidade de se conduzirem ensaios clínicos randomizados e controlados com maior número de doentes, por forma a avaliar a eficácia do uso destes agentes farmacológicos na neuro-reabilitação funcional de animais com lesões medulares severas, podendo representar uma nova opção terapêutica para a melhoria da qualidade de vida destes doentes.

Referências bibliográficas

- Alexeeva, N., Sames, C., Jacobs, P. L., Hobday, L., Distasio, M. M., Mitchell, S. A., & Calancie, B. (2011). Comparison of training methods to improve walking in persons with chronic spinal cord injury: a randomized clinical trial. *J Spinal Cord Med*, *34*(4), 362–379.
- Angeli, C. A., Edgerton, V. R., Gerasimenko, Y. P., & Harkema, S. J. (2014). Altering spinal cord excitability enables voluntary movements after chronic complete paralysis in humans. *Brain*, *137*(5), 1394–1409.
- Barbeau, H., & Rossignol, S. (1987). Recovery of locomotion after chronic spinalization in the adult cat. *Brain Res*, *412*(1), 84–95.
- Beck, R., Günther, L., Xiong, G., Potschka, H., Böning, G., Bartenstein, P., Brandt T., Jahn, K., Dieterich, M., Strupp, M., la Fougère, C., & Zwergal, A. (2014). The mixed blessing of treating symptoms in acute vestibular failure - Evidence from a 4-aminopyridine experiment. *Exp Neurol*, *261*, 638–645.
- Behan, M. (2006). Organização do Sistema Nervoso. In W. O. Reece (Eds.), *Dukes, Fisiologia dos Animais Domésticos* (12ª Ed., pp. 705–716). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.
- Blight, A. (1989). Effect of 4-Aminopyridine on Axonal Conduction-Block in Chronic Spinal Cord Injury. *Brain Res Bull*, *22*, 47–52.
- Bostock, H., Sears, T. A., & Sherratt, R. M. (1981). The effects of 4-aminopyridine and tetraethylammonium ions on normal and demyelinated mammalian nerve fibres. *J. Physiol*, *313*, 301-315
- Cai, L. L., Courtine, G., Fong, A. J., Burdick, J. W., Roy, R. R., & Edgerton, V. R. (2006). Plasticity of functional connectivity in the adult spinal cord. *Phil. Trans. R. Soc. B*, *361*, 1635–1646.
- Carr, J. G., Millis, D. L., & Weng, H. Y. (2013). Exercises in canine physical rehabilitation:

- Range of motion of the forelimb during stair and ramp ascent. *J Small Anim Pract*, 54(8), 409–413.
- Claassen, J., Spiegel, R., Kalla, R., Faldon, M., Kennard, C., Danchavijitr, C., Bardins, S., Courtine, G., Gerasimenko, Y., van den Brand, R., Yew, A., Musienko, P., Zhong, H., Song, B., Ao, Y., Ichiyama, R. M., Lavrov, I., Roy, R. R., Sofroniew, M. V., & Edgerton, V. R. (2009). Transformation of nonfunctional spinal circuits into functional states after the loss of brain input. *Nat Neurosci*, 12, 1333–1342.
- Davis, F., Stefoski, D., & Quandt, F. (1995). Mechanism of action 4-aminopyridine in the symptomatic treatment of multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 37, 684
- DeForge, D., Nymark, J., Lemaire, E., Gardner, S., Hunt, M., Martel, L., Curran, D., & Barbeau, H. (2004). Effect of 4-aminopyridine on gait in ambulatory spinal cord injuries: a double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Spinal Cord*, 42, 674–685.
- Dietz, V. (2012). Neuronal plasticity after a human spinal cord injury: Positive and negative effects. *Exp Neurol*, 235, 110–115.
- Dietz, V., & Harkema, S. J. S. (2004). Locomotor activity in spinal cord-injured persons. *J Appl Physiol*, 96, 1954–1960.
- Ditunno, J. F., Cardenas, D. D., Formal, C., & Dalal, K. (2012). Advances in the rehabilitation management of acute spinal cord injury. *Handbook of Clinical Neurology* (1st ed., Vol. 109). Elsevier B.V.
- Duffell, L. D., Brown, G. L., & Mirbagheri, M. M. (2015a). Facilitatory effects of anti-spastic medication on robotic locomotor training in people with chronic incomplete spinal cord injury. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, 12(1), 1–10.
- Duffell, L. D., Brown, G. L., & Mirbagheri, M. M. (2015b). Interventions to Reduce Spasticity and Improve Function in People With Chronic Incomplete Spinal Cord Injury: Distinctions Revealed by Different Analytical Methods. *Neurorehabil Neural Repair*, 29, 566–576.

- Duysens, J., & Van de Crommert H. W. (1998). Neural control of locomotion; part 1: The central pattern generator from cats to humans. *Gait Posture*, 7, 131–141.
- Edgerton, V. R., & Roy, R. R. (2009a). Activity- Dependent Plasticity of Spinal Locomotion: Implications for Sensory Processing. *Exercise and Sport Science Review*, 37(4), 171–178.
- Edgerton, V. R., & Roy, R. R. (2009b). Robotic training and spinal cord plasticity. *Brain Res Bull*, 78, 4–12.
- Fitzmaurice, S. (2010). Gait - an introduction. In Susan Fitzmaurice (Ed.), *Saunders solutions in veterinary practice: small animal neurology* (1^a Ed, pp. 163–166). Edinburgh: Saunders Elsevier.
- García-Alías, G., Truong, K., Shah, P. K., Roy, R. R., & Edgerton, V. R. (2015). Plasticity of subcortical pathways promote recovery of skilled hand function in rats after corticospinal and rubrospinal tract injuries. *Expl Neurol*, 266, 112–119.
- Gerasimenko, Y., Gorodnichev, R., Machueva, E., Pivovarova, E., Semyenov, D., Savochin, A., Roy, R. R., & Edgerton, V. R. (2010). Novel and direct access to the human locomotor spinal circuitry. *J Neurosci*, 30(10), 3700–3708.
- Gerasimenko, Y., Roy, R. R., & Edgerton, V. R. (2008). Epidural stimulation: Comparison of the spinal circuits that generate and control locomotion in rats, cats and humans. *Exp Neurol*, 209(2), 417–425.
- Grasso, R., Ivanenko, Y. P., Zago, M., Molinari, M., Scivoletto, G., Castellano, V., Macellari, V., & Lacquaniti, F. (2004). Distributed plasticity of locomotor pattern generators in spinal cord injured patients. *Brain*, 127, 1019–1034.
- Grijalva, I., García-Pérez, A., Díaz, J., Aguilar, S., Mino, D., Santiago-Rodríguez, E., Guizar-Sahagún, G., Castañeda-Hernández, G., Maldonado-Julián, H., & Madrazo, I. (2010).

- High doses of 4-aminopyridine improve functionality in chronic complete spinal cord injury patients with MRI evidence of cord continuity. *Arch Med Res*, 41(7), 567–575.
- Grillner, S. (2006). Biological Pattern Generation: The Cellular and Computational Logic of Networks in Motion. *Neuron*, 52, 751–766.
- Guertin, P. (2014). Preclinical evidence supporting the clinical development of central pattern generator-modulating therapies for chronic spinal cord-injured patients. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8, 1–16.
- Haghighi, Siavash, S., Pugh, S. L., Perez-Espejo, M.-A., & Oro, J. J. (1995). Effect of 4-aminopyridine in acute spinal cord injury. *Surg neurol*, 43(95), 443–447.
- Harkema, S. J., Schmidt-Read, M., Behrman, A. L., Bratta, A., Sisto, S. A., & Edgerton, V. R. (2012a). Establishing the neurorecovery network: Multisite rehabilitation centers that provide activity-based therapies and assessments for neurologic disorders. *Arch Phys Med Rehabil*, 93(9), 1498–1507.
- Harkema, S. J., Schmidt-Read, M., Lorenz, D. J., Edgerton, V. R., & Behrman, A. L. (2012b). Balance and ambulation improvements in individuals with chronic incomplete spinal cord injury using locomotor training-based rehabilitation. *Arch Phys Med Rehab*, 93, 1508–1517.
- Hayes, K. C. (2004). The Use of 4-Aminopyridine (fampridine) in Demyelinating Disorders. *CNS Drug Reviews*, 10(4), 295–316.
- Hayes, K. C. (2007). Fampridine-SR for multiple sclerosis and spinal cord injury. *Expert Rev Neurother*, 7(5), 453–461.
- Hayes, K. C., Potter, P. J., Wolfe, D. L., Hsieh, J. T., Delaney, G. A., & Blight, A. R. (1994). 4-Aminopyridine-sensitive neurologic deficits in patients with spinal cord injury. *J Neurotrauma*, 11(4), 433–446.
- Jeffery, N. D., Levine, J. M., Olby, N. J., & Stein, V. M. (2013). Intervertebral disk degeneration

- in dogs: Consequences, diagnosis, treatment, and future directions. *J Vet Intern Med*, 27(6), 1318–1333.
- Jennings, D. P., & Bailey, J. G. (2004). Controle Espinhal da Postura e do Movimento. In W. O. Reece (Eds.), *Dukes, Fisiologia dos Animais Domésticos* (12ª Ed., pp. 831–841). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.
- Jones, R. E., Heron, J. R., Foster, D. H., Snelgar, R. S., & Mason, R. J. (1983). Effects of 4-aminopyridine in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Sci*, 60(3), 353–362.
- Junqueira, L. C., & Carneiro, J. (2013). Tecido Nervoso. In L. C. Junqueira & J. Carneiro (Eds.), *Histologia Básica* (12ª Ed, pp. 149–175). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.
- Kamerling, S. G. (2006). O Sistema Sensorial Somático. In W. O. Reece (Eds.), *Dukes, Fisiologia dos Animais Domésticos* (12ª Ed, pp. 763–784). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.
- Kerwin, S. C., Levine, J. M., & Hicks, D. G. (2012). Thoracolumbar spine. In K. M. Tobias & S. A. Johnston (Eds.), *Vet Surg Small Animal* (1ª Ed., pp. 449–475). St. Louis: Elsevier Saunders.
- Klein, B. G. (2013). Potenciais de membrana: Geração e Condução dos sinais elétricos nos neurónios. In William O. Reece (Eds.), *Dukes, Fisiologia dos Animais Domésticos* (12ª Ed, pp. 717–731). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.
- Klein, B. G., & Cunningham, J. G. (2013a). The Neuron. In B. G. Klein (Eds.), *Cunningham's Textbook of Veterinary Physiology* (5ª Ed, pp. 53–60). St. Louis: Elsevier Saunders.
- Klein, B. G., & Cunningham, J. G. (2013b). The Sinapse. In B. G. Klein (Eds.), *Cunningham's Textbook of Veterinary Physiology* (5ª Ed, pp. 61–67). St. Louis: Elsevier Saunders.
- Knikou, M. (2012). Plasticity of corticospinal neural control after locomotor training in human spinal cord injury. *Neural Plast*, 2012, 1–3.

- Lavrov, I., Musienko, P. E., Selionov, V. A., Zdunowski, S., Roy, R. R., Reggie, E. V., & Gerasimenko, Y. (2015). Activation of spinal locomotor circuits in the decerebrated cat by spinal epidural and/or intraspinal electrical stimulation. *Brain Res*, *1600*, 84–92.
- Lim, J.-H., Muguet-Chanoit, A. C., Smith, D. T., Laber, E., & Olby, N. J. (2014). Potassium channel antagonists 4-aminopyridine and the T-butyl carbamate derivative of 4-aminopyridine improve hind limb function in chronically non-ambulatory dogs; a blinded, placebo-controlled trial. *PloS One*, *9*(12), 116–139.
- MacKay-Lyons, M. (2002). Central pattern generation of locomotion: a review of the evidence. *Phys Ther*, *82*(1), 69–83.
- Maier, I. C., Ichiyama, R. M., Courtine, G., Schnell, L., Lavrov, I., Edgerton, V. R., & Schwab, M. E. (2009). Differential effects of anti-Nogo-A antibody treatment and treadmill training in rats with incomplete spinal cord injury. *Brain*, *132*, 1426–1440.
- Makoukji, J., Belle, M., Meffre, D., Stassart, R., Grenier, J., Shackelford, G., Fledrich, R., Fonte, C., Branchu, J., Goulard, M., de Waele, C., Charbonnier, F., Sereda, M. W., Baulieu, E.-E., Schumacher, M., Bernard, S. & Massaad, C. (2012). Lithium enhances remyelination of peripheral nerves. *Proc Natl Acad of Sci*, *109*, 3973–3978.
- Marder, E., & Bucher, D. (2001). Central pattern generators and the control of rhythmic movements. *Curr Biol*, *11*(23), 986–996.
- Martins, Â. (2015). Functional Neurorehabilitation - The Locomotor Quadrupedal Animal Training Adapted to the Bipedal Human. *International Archives of Medicine*, *8*, 1–11.
- McBride, J. M., Smith, D. T., Byrn, S. R., Borgens, R. B., & Shi, R. (2006). Dose responses of three 4-aminopyridine derivatives on axonal conduction in spinal cord trauma. *Eur J Pharm Sci*, *27*, 237–242.
- Morales, C., & Aige, V. (2012). Anatomia del sistem nervioso. In C. Morales & P. Montoliu

(Eds.), *Neurología Canina Y Felina* (pp. 1–52). Barcelona.

- Muguet-Chanoit, A. C., Olby, N. J., Babb, K. M., Lim, J. H., Gallagher, R., Niman, Z., Dillard, S., & Campbell, J. (2011). The Sensory Field and Repeatability of the Cutaneous Trunci Muscle Reflex of the Dog. *Vet Surg*, *40*(7), 781–785.
- Musienko, P., Courtine, G., Tibbs, J. E., Kilimnik, V., Savochin, A., Garfinkel, A., Roy, R. R., Edgerton, V. R., & Gerasimenko, Y. (2012). Somatosensory control of balance during locomotion in decerebrated cat. *J Neurophysiol*, *107*(8), 2072–2082.
- Olby, N. J., Smith, D. T., Humphrey, J., Spinapolice, K., Parke, N., Mehta, P. M., Dise, D., & Papich, M. (2009). Pharmacokinetics of 4-aminopyridine derivatives in dogs. *J Vet Pharmacol Ther*, *32*, 485–491.
- Oosterhuis, T., Costa, O. P. L., Maher, C. G., de Vet, C. W. H., van Tulder, M. W., & Ostelo, G. R. (2013). Rehabilitation after lumbar disc surgery. *Cochrane Database Syst Rev*, (4), 1–8.
- Park, E., White, G. & Tieber, L. (2012). Mechanisms of injury and emergency care of acute spinal cord injury in dogs and cats. *J. Vet. Emerg. crit. care*, *22*, 160-178
- Pavsic, K., Pelicon, K., Ledinek, A. H., & Sega, S. (2015). Short-term impact of fampridine on motor and cognitive functions, mood and quality of life among multiple sclerosis patients. *Clin Neurol Neurosurg*, *139*, 35–40.
- Raineteau, O. (2008). Plastic responses to spinal cord injury. *Behav Brain Res*, *192*, 114–123.
- Rossignol, S., Dubuc, R., & Gossard, J. P. (2006). Dynamic Sensorimotor Interactions in Locomotion. *Physiol Rev*, *86*, 89–154.
- Rossignol, S., & Frigon, A. (2011). Recovery of locomotion after spinal cord injury: some facts and mechanisms. *Annu Rev Neurosci*, *34*, 413–440.

- Roy, R. R., & Edgerton, V. R. (2012). Neurobiological perspective of spasticity as occurs after a spinal cord injury. *Exp Neurol*, 235, 116–122.
- Roy, R. R., Harkema, S. J., & Edgerton, V. R. (2012). Basic concepts of activity-based interventions for improved recovery of motor function after spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil*, 93, 1487–1497.
- Savin, Z., Lejbkowicz, I., Glass-Marmor, L., Lavi, I., Rosenblum, S., & Miller, A. (2016). Effect of Fampridine-PR (prolonged released 4-aminopyridine) on the manual functions of patients with Multiple Sclerosis. *J Neurol Sci*, 360, 102–109.
- Schmidt, B. J., & Jordan, L. M. (2000). The role of serotonin in reflex modulation and locomotor rhythm production in the mammalian spinal cord. *Brain Res Bull*, 53(5), 689–710.
- Segal, J. L., & Brunnemann, S. R. (1998). 4-Aminopyridine alters gait characteristics and enhances locomotion in spinal cord injured humans. *J Spinal Cord Med*, 21(3), 200–204.
- Sherratt, R. M., Bostock, H., & Sear, T. A. (1980). Effects of 4-aminopyridine on normal and demyelinated mammalian nerve fibres. *Nature*, 283, 570–572.
- Smith, K. J., Felts, P. a., & John, G. R. (2000). Effects of 4-aminopyridine on demyelinated axons, synapses and muscle tension. *Brain*, 123, 171–184.
- Stassart, R. M., Fledrich, R., Velanac, V., Brinkmann, B. G., Schwab, M. H., Meijer, D., Sereda, Michael W., & Nave, K.-A. (2013). A role for Schwann cell-derived neuregulin-1 in remyelination. *Nat Neurosci*, 16(1), 48–54.
- Stefoski, D., Davis, F. a, Faut, M., & Schauf, C. L. (1987). 4-Aminopyridine improves clinical signs in multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 21(1), 71–77.
- Takao, T., Tanaka, N., Iizuka, N., Saitou, H., Tamaoka, A., & Yanagi, H. (2015). Improvement of gait ability with a short-term intensive gait rehabilitation program using body weight

- support treadmill training in community dwelling chronic poststroke survivors. *J Phys Ther Sci*, 27(1), 159–163.
- Taylor, S. (2014). Disorders of the spinal cord. In R. W. Nelson & C. G. Couto (Eds.), *Small animal internal Medicine* (pp. 1048–1073). St. Louis: Elsevier Mosby.
- Thompson, A. K., & Wolpaw, J. R. (2014a). Operant conditioning of spinal reflexes: from basic science to clinical therapy. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, 8(25), 1–8.
- Thompson, A. K., & Wolpaw, J. R. (2014b). Restoring Walking after Spinal Cord Injury: Operant Conditioning of Spinal Reflexes Can Help. *Neuroscientist*, 21, 203–215.
- Thompson, A. K., & Wolpaw, J. R. (2014c). The Simplest Motor Skill: Mechanisms and Applications of Reflex Operant Conditioning. *Exerc Sport Sci Rev*, 42(2), 82–90.
- Thompson, A. K., & Wolpaw, J. R. (2015). Targeted neuroplasticity for rehabilitation. *Brain Res*, 218, 157-172.
- Thomson, C., & Hahn, C. (2012a). Ascending Somatic Sensory Tracts and Conscious Systems. In C. Thomson & C. Hahn (Eds.), *Veterinary neuroanatomy: A Clinical Approach* (1^a Ed, pp. 59–66). Edinburgh: Saunders Elsevier.
- Thomson, C., & Hahn, C. (2012b). Neurohistology, physiology and supporting structures. In C. Thomson & C. Hahn (Eds.), *Veterinary neuroanatomy: A Clinical Approach* (1^a Ed, pp. 17-24). Edinburgh: Saunders Elsevier.
- Thomson, C., & Hahn, C. (2012c). Posture and Movement in Quadrupeds. In C. Thomson & C. Hahn (Eds.), *Veterinary neuroanatomy: A Clinical Approach* (1^a Ed, pp. 85–89). Edinburgh: Saunders Elsevier.
- Thomson, C., & Hahn, C. (2012d). Reflexes and Motor Systems. In C. Thomson & C. Hahn (Eds.), *Veterinary neuroanatomy: A Clinical Approach* (1^a Ed, pp. 47–57). Edinburgh: Saunders Elsevier.

- Tseng, K. C., Li, H., Clark, A., Sundem, L., Zuscik, M., Noble, M., & Elfar, J. (2016). 4-Aminopyridine promotes functional recovery and remyelination in acute peripheral nerve injury. *EMBO Molecular Medicine*, 1–12.
- Uemura, E. E. (2015a). Motor System. In E. E. Uemura (Eds.), *Fundamentals of Canine Neuroanatomy and Neurophysiology* (1^a ed, pp. 257–287). Oxford: Wiley Blackwell.
- Uemura, E. E. (2015b). Somatosensory System. In Etsuro E. Uemura (Eds.), *Fundamentals of Canine Neuroanatomy and Neurophysiology* (1^a ed, pp. 128–155). Oxford: Wiley Blackwell.
- Uemura, E. E. (2015c). Spinal Cord. In Etsuro E. Uemura (Eds.), *Fundamentals of Canine Neuroanatomy and Neurophysiology* (1^a Ed, pp. 99–119). Oxford: Wiley Blackwell.
- Uemura, E. E. (2015d). spinal reflexes. In Etsuro E. Uemura (Eds.), *Fundamentals of Canine Neuroanatomy and Neurophysiology* (1^a Ed, pp. 120–127) Oxford: Wiley Blackwell
- Vanderah, T. w., & Gould, D. j. (2016). Introduction to the Nervous System. In T. W. Vanderah & D. J. Gould (Eds.), *Nolte´s the Human Brain: An Introduction to its Functional Anatomy* (7^a ed, pp. 1–38). Philadelphia: Elsevier.
- Wolfe, D. L., Hayes, K. C., Hsieh, J. T., & Potter, P. J. (2001). Effects of 4-aminopyridine on motor evoked potentials in patients with spinal cord injury: a double-blinded, placebo-controlled crossover trial. *J Neurotrauma*, 18(8), 757–771.
- Zörner, B., Filli, L., Reuter, K., Kapitza, S., Lo rincz, L., Sutter, T., Weller, D., Farkas, M., Easthope, C. S., Czaplinski, A., Weller, M., & Linnebank, M. (2015). Prolonged-release fampridine in multiple sclerosis: Improved ambulation effected by changes in walking pattern. *Multiple Sclerosis Journal*, 1–13.

Apêndice I – Classificação do doente paraplégico de grau 0 e 1 e principais feixes do sistema sensorial

Tabela 1 – Escala de Frankel modificada (schatzberg *et al*, 2012)

Grau	Classificação
0	Tetraplegia ou paraplegia sem nocicepção profunda
1	Tetraplegia ou paraplegia sem nocicepção superficial
2	Tetraplegia ou paraplegia com nocicepção
3	Tetraparesia ou paraparesia não ambulatória
4	Tetraparesia ou paraparesia ambulatória com ataxia proprioceptiva geral
5	Hiperestesia espinhal apenas ou sem disfunção

Tabela 2 - Representação dos principais feixes do sistema sensorial com os seus respetivos recetores, modalidades, origem, lado corporal envolvido e a sua terminação. Adaptado de Uemura, 2015b.

Feixes	Recetores	Modalidade	Origem	Trajecto anatómico	Terminação
Espinotalâmico e Espinocervicotalâmico	Terminação nervosa livre Corpúsculo de <i>Merkel</i> Corpúsculo de <i>Meissner</i> Corpúsculo de <i>Pacinian</i> (apenas no feixe espinotalâmico)	Nociceptiva; Tato; Temperatura.	Todo o corpo à exceção da cabeça	Contralateral	Tálamo
Fascículo grácil	Corpúsculo de <i>Merkel</i> Corpúsculo de <i>Meissner</i>	Tato; Pressão; Vibração.	Tronco caudal; Membros pélvicos.	Contralateral	Tálamo
Fascículo cuneiforme	Corpúsculo <i>Pacinian</i> Corpúsculo de <i>Ruffini</i> Fuso muscular Órgão tendinoso de Golgi	Tacto; Pressão; Vibração; Propriocepção consciente.	Cervical; Tronco cranial; Membros torácicos.	Contralateral	Tálamo
Espinomedular	Corpúsculo de <i>Pacinian</i> Corpúsculo de <i>Ruffini</i> Fuso muscular Órgão tendinoso de Golgi	Propriocepção consciente	Tronco; Membros pélvicos.	Contralateral	Tálamo
Espinocuneocerebelar	Corpúsculo de <i>Pacinian</i> Corpúsculo de <i>Ruffini</i> Fuso muscular Órgão tendinoso de Golgi	Propriocepção subconsciente	Cervical; Membros torácicos	Ipsilateral	Cerebelo
Espinocerebelar dorsal e ventral	Corpúsculo de <i>Pacinian</i> Corpúsculo de <i>Ruffini</i> Fuso muscular Órgão tendinoso de Golgi	Propriocepção subconsciente	Tronco caudal; Membros pélvicos.	Ipsilateral	Cerebelo

Apêndice II – Sistema motor

Tabela 1 – Feixes motores do sistema piramidal e extrapiramidal com respectiva origem, trajeto, localização medular e a sua função. Adaptado de Thomson & Hahn, 2012c.

	Feixes	Origem	Trajeto Anatómico	Localização medular	Função
Extrapiramidal	Rubroespinal	<i>Red nucleus</i>	Contralateral	Cordão lateral	Estimula músculos flexores; Movimentos elaborados no gato e bípede humano; Controlo postural noutros animais domésticos.
	Reticuloespinal medular	Formação reticular	Contralateral e Ipsilateral	Cordão lateral	Forte inibidor de NMI γ dos músculos extensores (ipsilateral e contra lateral)
	Reticuloespinal pontino	Formação reticular	Ipsilateral	Cordão ventral	Estimula o NMI γ ipsilateral nos músculos extensores
	Vestibuloespinal lateral	Núcleo vestibular lateral	Contralateral	Cordão ventral	Estimula o NMI γ e α dos músculos extensores ipsilaterais; Inibe flexores ipsilaterais e extensores contra laterais.
	Vestibuloespinal medial	Núcleo vestibular medial, rostral e caudal	Ipsilateral	Cordão ventral	Estimula e reforça a actividade muscular cervical e membro torácico
Piramidal	Corticoespinal	Pirâmides medulares	Ipsilateral (25%) e Contralateral (75%)	Cordão lateral e Cordão ventral	Corticoespinal lateral: responsável por movimentos das extremidades, não está muito desenvolvido em quadrúpedes; Corticoespinal ventral: responsável por movimentos do pescoço e tronco, incluindo a função da bexiga.

Apêndice III – Formulário do registo diário do exame de neuro-reabilitação aplicados aos doentes do estudo

Tabela 1 - Formulário utilizado para o registo diário do ENRF.

Identificação do animal:									
Data									
Dose									
Hora									
RPF	E								
	D								
REC	E								
	D								
RPP	E								
	D								
SP	E								
	D								
TRP	E								
	D								
RCT	E								
	D								
RC									
EA									
EP									
MV									

Notas:

RPF – reflexo periférico postural; REC - reflexo extensor cruzado; RPP – Reflexo periférico patelar; SP – sensibilidade à dor profunda; TRP – teste de reacção postural; RCT – reflexo cutâneo do tronco; RC – reflexo da cauda; EA – estação activa; EP – estação passiva; MV – micção voluntária; E – esquerda; D – direita

Apêndice IV – Folha de registo de monitorização

Tabela 1 – Folha de registo utilizada diariamente na monitorização dos doentes em estudo.

Nome:						
Data						
FC						
FR						
PAS/PAM						
ECG						
MM						
TRC						
T						
DU						

Nome:						
Data						
FC						
FR						
PAS/PAM						
ECG						
MM						
TRC						
T						
DU						

FC – frequência cardíaca; FR- frequência respiratória; PAS/PAM – pressão arterial sistólica/ média; ECG – eletrocardiograma; MM – membranas mucosas; TRC – tempo de repleção capilar; T – temperatura; DU – débito Urinário.