

Oswaldo Vilela Filho

**EFEITOS DA ESTRIATOTOMIA POSTERIOR
ESTEREOTÁXICA UNILATERAL NO TREMOR
INDUZIDO PELA HARMALINA EM RATOS**

Tese apresentada à Universidade
Federal de São Paulo - Escola Paulista
de Medicina, para a obtenção do Título
de Doutor em Ciências

São Paulo
2006

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

Oswaldo Vilela Filho

**EFEITOS DA ESTRIATOTOMIA POSTERIOR
ESTEREOTÁXICA UNILATERAL NO TREMOR
INDUZIDO PELA HARMALINA EM RATOS**

Tese apresentada à Universidade
Federal de São Paulo - Escola Paulista
de Medicina, para a obtenção do Título
de Doutor em Ciências

Orientador: Prof. Dr. Fernando Antonio Patriani Ferraz
Professor Adjunto da Disciplina de Neurocirurgia
Departamento de Neurologia e Neurocirurgia
Universidade Federal de São Paulo
Escola Paulista de Medicina

São Paulo
2006

Vilela Filho, Osvaldo

Efeitos da estriatotomia posterior estereotóxica unilateral no tremor induzido pela harmalina em ratos/Osvaldo Vilela Filho.- - São Paulo, 2006.
xvii, 251f.

Tese (Doutorado) - Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina. Programa de Pós-graduação em Neurocirurgia.

Título em inglês: Effects of unilateral stereotactic posterior striatotomy on harmaline-induced tremor in rats.

1. Tremor induzido pela harmalina. 2. Tremor essencial. 3. Striatum.
4. Lesão eletrolítica. 5. Estimulação elétrica.

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO
ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE NEUROLOGIA E NEUROCIRURGIA**

Chefe do Departamento: Prof. Dra. Débora Amado Scerni
Professora Adjunta da Disciplina de Neurologia
Departamento de Neurologia e Neurocirurgia
Universidade Federal de São Paulo
Escola Paulista de Medicina

Coordenador do Curso de Pós-graduação:

Prof. Dr. Antonio de Pádua Furquim Bonatelli
Professor Adjunto da Disciplina de Neurocirurgia
Departamento de Neurologia e Neurocirurgia
Universidade Federal de São Paulo
Escola Paulista de Medicina

Oswaldo Vilela Filho

**EFEITOS DA ESTRIATOTOMIA POSTERIOR
ESTEREOTÁXICA UNILATERAL NO TREMOR
INDUZIDO PELA HARMALINA EM RATOS**

Presidente da banca: Prof. Dr. Fernando Antonio Patriani Ferraz

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Antonio de Pádua Furquim Bonatelli

Prof. Dr. Elizabeth Maria Aparecida Barasnevicius Quagliato

Prof. Dr. Henrique Ballalai Ferraz

Prof. Dr. Manoel Jacobsen Teixeira

SUPLENTES

Prof. Dr. Donizetti César Honorato

Prof. Dr. Sebastião Nataniel Silva Gusmão

Aprovado em...../...../.....

Dedicatória

Ao meu muito querido e amado pai, Osvaldo Vilela, sua matéria já ausente e integrando aquela de sabe-se lá quantos outros seres, mas sua essência ininterruptamente presente em minha saudosa mente.

À minha mãe, Stella Augusta, à minha mulher, Maria Ivone, e aos meus filhos, Ana Carolina e Marco Túlio, com todo o meu amor.

Agradecimentos

O Doutorado representa não um fim em si mesmo, mas simplesmente uma etapa de uma longa trajetória, em que vários fatores contribuíram para concretizá-la. Espera-se que as descobertas dele advindas abram o leque para uma série de novas pesquisas.

Inicialmente, meu muito obrigado a essa enorme energia radiante que nos envolve e a tudo mais, onipresente, onipotente e onisciente, desconhecadora do tempo, por ter trazido meus pais à vida.

Em seguida, aos meus pais, Prof. Dr. Osvaldo Vilela Garcia e Prof. Dra. Stella Augusta Barbosa Garcia, por terem fornecido os gametas que possibilitaram minha vinda a esse mundo.

Novamente a essa maravilhosa energia radiante, catalisando o processo da união dos gametas apropriados para minha geração, e não a de outrem, e posteriormente, por ter me insuflado uma alma.

Mais uma vez e “n” outras, aos meus pais, os quais, por meio de sua sabedoria, bondade, amor, ensinamento e exemplo, permitiram que eu fosse quem sou.

Agora, energia reinante, minha tristeza e dissabor: por que me tirou meu pai, pessoa sábia e bondosa como outra jamais conheci?

A dois colegas e amigos do segundo grau, Prof. Dr. Sérgio Neuenschwander Maciel e físico Lídio dos Santos Júnior, por sua muito especial atuação ao despertarem o cientista que docemente dormitava no âmago do meu ser.

Aos professores do segundo grau Prof. Paulo Roberto Marra e Prof. Reinaldo Montalvão, biólogos, e Prof. Alair Gomes Camargo, engenheiro elétrico, e aos professores universitários Prof. Dr. Delfino da Costa Machado, Prof. Dr. Maurício Sérgio Brasil Leite, Prof. Dr. Manoel Santos Pereira, pelo constante e inspirador estímulo ao cientista recém-descoberto em mim.

Ao colega e amigo Dr. Luiz Fernando Martins, por ter me inspirado, inicialmente, a carreira neurocirúrgica e, posteriormente, a da Neurocirurgia Funcional e Estereotáxica.

Aos colegas e amigos Prof. Dr. Paulo A. Mello e Dr. Miguel Farage Filho, por terem conduzido minha formação neurocirúrgica.

Ao muito querido amigo Prof. Dr. Luiz Augusto Casulari Roxo da Motta, fino neuroendocrinologista, grande incentivador e orientador das minhas pesquisas realizadas enquanto residente de Neurocirurgia.

Aos supervisores de minha formação em Neurocirurgia Funcional e Estereotáxica, especialmente ao Prof. Dr. Ronald Tasker, meu pai Canadense, Prof. Dr. Andres Lozano, meu irmão, Prof. Dr. Jonathan Dostrovsky, da University of Toronto, e Prof. Dr. Andrew Parrent, da University of Western Ontario, mas também ao Prof. Dr. Roy Bakay e Prof. Dr. Jerry Vitek, da Emory University e Prof. Dr. Ali Rezai, da Cleveland Clinic Foundation.

Ao Prof. Dr. José Edison S. Cavalcante, Coordenador da Disciplina de Neurocirurgia do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás, por sua amizade, por me ter cedido metade do espaço de seu Laboratório de Microcirurgia para que eu pudesse montar o Laboratório de Estereotaxia Experimental, e por sua compreensão, permitindo que eu me afastasse de minhas atividades, sempre que necessário, para que pudesse privilegiar o Doutorado.

Aos amigos Prof. Dr. Antônio de Pádua Bonatelli e Prof. Dr. Fernando Menezes Braga, por terem facultado meu ingresso no Programa de Pós-graduação de Neurocirurgia da Escola Paulista de Medicina, UNIFESP.

Meu especial agradecimento ao Prof. Dr. Fernando Antônio Patriani Ferraz, meu Orientador, por sua amizade, tolerância, disponibilidade, críticas verdadeiramente construtivas e sábias opiniões, sem as quais, tenho certeza, esta tese não poderia ter sido conduzida a bom termo.

À minha querida amiga, afilhada e paciente-índice, Drica, Musa Inspiradora desta pesquisa. Palavras são insuficientes para expressar minha gratidão.

Aos meus colaboradores diretos, acadêmicos de medicina Mariana Albuquerque Nóbrega, Paula G. Barreto, Maisa R. Araújo, Mayra R. Santos e Eric S. Cardoso, veterinária Ingrid Bueno Atayde, técnico de laboratório Sr. Balduino Dias de Souza, químico Prof. Sérgio Botelho Oliveira e Dr. Luiz Antônio Freitas Júnior, por seu inestimável auxílio, compromisso, amizade e carinho.

Ao dileto aluno, seguidor e colaborador, Breno de Amorim Barros, braço direito que foi nos 38 meses consecutivos de pesquisa laboratorial, meu mais profundo agradecimento.

Ao grande amigo e neurologista Dr. Delson José da Silva, especialista em Desordens do Movimento, incansável em sua tarefa como observador independente, tendo avaliado a intensidade do tremor apendicular em 230 animais.

Ao Prof. Dr. Joaquim Tomé de Sousa, pelo constante apoio, valiosas sugestões, elaboração do Banco de Dados e realização das infundáveis análises

estatísticas, incapaz de dizer não a cada série de novas análises solicitadas, que foram muitas.

Ao Prof. Dr. Maurício Sérgio Brasil Leite, patologista com área de atuação especial em Neuropatologia, que como se já não bastasse a enorme tarefa de analisar os milhares de lâminas histológicas obtidas dos cérebros de nossos 230 animais, abriu-nos espontaneamente seu Laboratório particular (Laboratório Biocito, Goiânia, GO) para a preparação das mesmas, sem qualquer ônus, não obstante o considerável custo associado.

Ao Prof. Dr. Joffre Marcondes de Rezende, indubitavelmente um dos maiores nomes da Linguagem Médica Brasileira, que muito gentilmente acolheu o meu pedido, procedendo à revisão gramatical de todo o texto desta tese.

À Prof. Dra. Ekaterina A. B. Rivera, Coordenadora do Biotério do Instituto de Ciências Biológicas (ICB) da UFG, por sua boa vontade e presteza em nos fornecer todos os animais utilizados na presente pesquisa.

Às colegas do Departamento de Ciências Fisiológicas (Fisiologia e Farmacologia) do ICB da UFG, Prof. Tânia Maria da Silva e Prof. Dra. Renata Mazaro e Costa, por sua ajuda na compreensão de não poucos aspectos farmacológicos da harmalina e outras drogas.

Às bibliotecárias Andrea do Carmo Feitosa (Biblioteca Central da UNIFESP) e Marizilda Nunes de Sousa (Biblioteca do Instituto de Neurologia de Goiânia), pelo pronto e contínuo envio dos infindáveis artigos solicitados.

Ao amigo Prof. Dr. Clement Hamani, pelos sempre enriquecedores diálogos telefônicos.

Aos amigos e colegas Prof. Dr. Manoel Jacobsen Teixeira e Prof. Dr. Henrique Ballalai Ferraz, por, juntamente com meu Orientador, Prof. Dr. Fernando A. P. Ferraz, terem me brindado com a aquiescência em participar da qualificação desta minha extensa tese de Doutorado. Suas ponderações e sugestões me foram de grande valia.

Ao Sr. Dourismal Branco de Noronha, da Lido Instrumental Cirúrgico, pela doação de vários dos instrumentos neurocirúrgicos utilizados nesta pesquisa.

À Sra. Alicia Martin, secretária do Programa de Pós-graduação em Neurocirurgia da UNIFESP, por sua amabilidade, amizade e pronta cooperação, sempre que necessária, ao longo de todo o período da minha pós-graduação.

A todos os Professores e alunos (colegas) da Pós-graduação em Neurocirurgia da UNIFESP, pelo carinho, amizade, ensinamentos e troca de experiências.

Aos Professores das disciplinas eletivas da Pós-graduação da UNIFESP, pela riqueza das informações transmitidas.

À minha mulher, Prof. Dra. Maria Ivone Vilela, e aos meus filhos, Ana Carolina Vilela e Marco Túlio Vilela, tão queridos e tão amados, tão meigos e tão caros, por me suportarem, amarem, compreenderem e relevarem meu crônico e recrudescente pecado da ausência. Queiram receber minhas infinitas desculpas!

Ao Igor, meu cão maltês, pela companhia solidária, sempre calado e me observando noite adentro, parecendo tudo estar compreendendo.

Às minhas irmãs, Fernanda Vilela e Valéria Vilela, e aos meus demais familiares e amigos, pelo constante apoio e incentivo.

Às mentes brilhantes que vagueiam pela escuridão e calada de intermináveis noites sem sono, por iluminarem o caminho para a descoberta do desconhecido e compreensão do supostamente incompreensível. Queridas amigas, sou-lhes e ser-lhes-ei eternamente grato. Por favor, queiram sempre me acompanhar!

Que o futuro acene com a replicação dos nossos resultados, possibilitando sua comprovação por outrem. É minha esperança que as informações emanadas desta pesquisa tragam luz, permitindo um melhor entendimento do substrato fisiopatológico do tremor essencial humano.

Espero ter me lembrado de todos. Cara pessoa, se por acaso inadvertidamente a esqueci, queira me perdoar. Minha mente simplesmente jaz cansada de tantas elucubrações!

Sumário

Dedicatória	v
Agradecimentos	vi
Sumário	x
Lista de figuras	xiii
Lista de quadros	xiv
Lista de tabelas	xv
Lista de abreviaturas e símbolos	xvi
Resumo	xvii
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Objetivos	6
1.1.1 Objetivos principais	6
1.1.2 Objetivos secundários	6
2 REVISÃO DA LITERATURA	7
2.1 Tremor essencial	7
2.2 Anatomia funcional do sistema olivocerebelorrúbico	22
2.2.1 Complexo olivar inferior (COI)	22
2.2.2 Cerebelo	25
2.2.3 Núcleo rubro	36
2.2.4 Vias extrapiramidais	38
2.3 Características eletrofisiológicas do complexo olivar inferior (COI)	45
2.4 Harmalina: aspectos gerais e mecanismos de ação	48
2.5 Harmalina: sítio de ação e circuitaria do seu efeito tremogênico	54
2.6 Modelos de tremor induzido pela harmalina	66
2.7 Técnicas para a avaliação do tremor em animais	70
2.8 Fisiopatologia do tremor essencial	73
2.8.1 Fontes oscilatórias	74
2.8.2 Oscilador central do tremor essencial e hipótese olivocerebelar	85
2.8.3 Sistemas neurotransmissores e hipótese da disfunção GABAérgica no TE	100
2.9 Gânglios da base: anatomia, circuitos e fisiologia	103
2.9.1 Anatomia dos gânglios da base e estruturas afins	103
2.9.2 Circuitos, neurotransmissores e fisiologia	108
2.10 Organização somatotópica do <i>striatum</i>	115
2.10.1 Somatotopia em ratos	115
2.10.2 Somatotopia em primatas não humanos	117
2.10.3 Somatotopia em primatas humanos	120
3 MÉTODOS	123
3.1 Determinação das coordenadas do alvo	124
3.2 Protocolos e banco de dados	126
3.3 Desenho geral do estudo	127

3.4 Critérios de inclusão	129
3.5 Critérios de exclusão	129
3.6 Via intraperitoneal	129
3.7 Técnica anestésica	129
3.8 Eletrodo	130
3.9 Técnica cirúrgica	130
3.10 Estimulação elétrica do alvo	132
3.11 Lesão eletrolítica do alvo	133
3.12 Avaliação clínica pós-operatória	133
3.13 Teste da harmalina	134
3.14 Filmagem	134
3.14.1 Tremor espontâneo	135
3.14.2 Manobras	136
3.15 Avaliação do tremor pelo pesquisador principal e uma colaboradora	137
3.16 Avaliação do tremor por um observador independente	137
3.17 Critérios para a definição de tremor simétrico e assimétrico	138
3.17.1 Nas avaliações isoladas (45 ou 110 minutos)	138
3.17.2 Na avaliação global (45 e 110 minutos)	139
3.18 Percentagem de redução média global do tremor e índice de melhora	139
3.19 Sacrifício, remoção do encéfalo e preparo da peça para a histopatologia	140
3.20 Estudo histopatológico	142
3.20.1 Coordenadas da lesão	142
3.20.2 Diâmetros da lesão	143
3.20.3 Região mediolateral da lesão	143
3.20.4 Região antero-posterior da lesão	143
3.20.5 Lesão iatrogênica	144
3.21 Análises estatísticas	144
4 RESULTADOS	145
4.1 Comparação entre cirurgia (lesão ou pseudolesão) à direita x à esquerda	145
4.2 Inclusão e exclusão de animais	145
4.3 Análise do tremor espontâneo	147
4.4 Análise do tremor apendicular às manobras, percentagem de redução do tremor e índice de melhora	148
4.5 Tremor e outras manifestações clínicas induzidos pela harmalina	151
4.6 Estimulação elétrica do alvo (grupo GE)	153
4.7 Características da lesão eletrolítica (Grupo GE)	159
4.7.1 Necrose coagulativa	159
4.7.2 Localização da lesão no eixo antero-posterior do <i>striatum</i>	160
4.7.3 Localização da lesão no eixo mediolateral do <i>striatum</i>	160
4.7.4 Diâmetros da lesão	161

4.7.5 Coordenadas da lesão	162
4.7.6 Impacto dos diâmetros, coordenadas e localização da lesão nas respostas obtidas à estimulação pós-lesão	163
5. DISCUSSÃO	164
5.1 Análise dos métodos empregados e dos resultados	164
5.2 Comparação com outros estudos	184
5.3 Credibilidade dos modelos experimentais de tremor essencial	186
5.4 Participação do <i>striatum</i> no tremor induzido pela harmalina	188
5.5 Críticas à hipótese olivocerebelar do TE	189
5.6 Evidências relativas à participação do <i>striatum</i> na gênese do TE	193
5.7 Tremor induzido pela harmalina em animais: proposta de um novo circuito adotando o <i>striatum</i> posterior como oscilador primário	199
5.8 Putamenotomia posterior dorsal estereotáxica: estaria indicada no homem?	204
6. CONCLUSÕES	208
7 ANEXOS	210
8 REFERÊNCIAS	212
Abstract	
Bibliografia consultada	

Lista de figuras

Figura 1.	Exames neuroimagiológicos da paciente-índice.....	3
Figura 2.	Circuitos olivocerebelofastigiorreticulo(vestíbulo)espinhal.	59
Figura 3.	Circuito olivocerebelointerpositopaleorrubroespinhal.	62
Figura 4.	Circuito olivocerebelodentotalamocorticoespinhal.....	87
Figura 5.	Circuitos direto e indireto dos gânglios da base.	114
Figura 6.	Ressonância magnética da paciente-índice.	124
Figura 7.	Platôs horizontais do Atlas de Paxinos & Watson.	125
Figura 8.	Equipamentos cirúrgicos utilizados.....	133
Figura 9.	Cenário de filmagem do teste da harmalina.	135
Figura 10.	Câmara de observação.....	136
Figura 11.	Projeção do bregma e lambda na superfície cortical.....	141
Figura 12.	Abscesso cerebral.	145
Figura 13.	Lesões eletrolíticas extra-estriatais.....	146
Figura 14.	Gliose reacional e lesão iatrogênica acentuada.	147
Figura 15.	Aspecto histopatológico da lesão eletrolítica estriatal posterior.	149
Figura 16.	Percentagem de redução média do tremor (% RT) nas patas anteriores e posteriores	150
Figura 17.	Percentagem de redução média do tremor global (%RTG) e nas patas anteriores e posteriores após estriatotomia direita e esquerda	151
Figura 18.	Aspecto histopatológico da lesão eletrolítica estriatal posterior	160
Figura 19.	Percentagem de redução média do tremor global.....	161

Lista de quadros

Quadro 1. Escala de Kelly & Naylor.	70
Quadro 2. Escala de Sharma, modificada por Biary et al.....	71
Quadro 3. Escala de Suemaru et al.....	71
Quadro 4. Causas de exclusão de animais.....	146

Lista de tabelas

Tabela 1	Manifestação e lateralidade do tremor espontâneo nos três grupos de estudo	148
Tabela 2	Latência, duração e intensidade dos tremores harmalina-induzidos	153
Tabela 3	Limiar de excitabilidade para a obtenção de resposta motora nos segmentos corporais avaliados.....	154
Tabela 4	Percentagem de redução média global do tremor (%RTG) nas quatro patas conforme o limiar de excitabilidade para a obtenção da resposta motora	155
Tabela 5	Respostas motoras obtidas com os quatro parâmetros de estimulação (0.2, 0.5, 1.0 e 2.0 mA), nos vários segmentos corpóreos, em todos os animais estimulados do grupo experimental (GE).	156
Tabela 6	Diâmetros das lesões estriatais eletrolíticas nos três planos, conforme grupos estabelecidos.....	161
Tabela 7	Coordenadas das lesões eletrolíticas estriatais, conforme grupos estabelecidos ...	162

Lista de abreviaturas e símbolos

ACh	–	acetilcolina
BOLD	–	dependente do nível sanguíneo de oxigênio
CA	–	comissura anterior
CCR _G	–	consumo cerebral regional de glicose
COI	–	complexo olivar inferior
CP	–	comissura posterior
DA	–	dopamina
DAérgica	–	dopaminérgica
DP	–	doença de Parkinson
EMG	–	eletromiografia
EMT	–	estimulação magnética transcraniana
FR	–	formação reticular
FSCR	–	fluxo sanguíneo cerebral regional
GABA	–	ácido gama-aminobutírico
GCC	–	grupo controle cirúrgico
GCF	–	grupo controle farmacológico
GE	–	grupo experimental
GLU	–	glutamato
GLUérgica	–	glutamatérgica
GMPc	–	guanosina monofosfato cíclico
GPe	–	globo pálido externo
GPi	–	globo pálido interno
5-HT	–	serotonina
5-Htérgica	–	serotoninérgica
MAO	–	monoamino-oxidase
NA	–	noradrenalina
NAérgicas	–	noradrenérgicas
NMDA	–	N-metil-D-aspartato
NOI	–	núcleo olivar inferior
NPP	–	núcleo pedunculopontino
NPPc	–	núcleo pedunculopontino <i>pars compacta</i>
NPPd	–	núcleo pedunculopontino <i>pars dissipata</i>
NRGC	–	núcleo reticular gigantocelular
PET	–	tomografia por emissão de pósitron
PMC	–	ponto mediocomissural
RM	–	ressonância magnética
RMf	–	ressonância magnética funcional
SNC	–	substância negra <i>pars compacta</i>
SNR	–	substância negra <i>pars reticulata</i>
SPECT	–	tomografia computadorizada por emissão de fóton único
TC	–	tomografia computadorizada
TE	–	tremor essencial
TIH	–	tremor induzido pela harmalina
VC	–	ventrocaudal
Vim	–	ventral intermédio
VOp	–	ventral oral posterior

Resumo

Objetivos: Embora compreenda a mais prevalente desordem do movimento, a fisiopatologia do tremor essencial (TE) é ainda controversa. Conforme a hipótese mais aceita, trata-se de um tremor central causado por uma disfunção do complexo olivar inferior, provavelmente secundário a uma hipofunção do sistema GABAérgico. Vilela Filho et al (2001), por outro lado, relataram o caso de uma paciente com TE da mão direita que foi completamente eliminado após uma isquemia restrita ao putâmen posterior contralateral e sugeriram que o TE poderia representar a manifestação clínica da hiperatividade do putâmen posterior. O presente estudo foi realizado para testar essa hipótese no mais freqüentemente usado modelo animal de TE, o tremor induzido pela harmalina em ratos e, empregando-se o mapeamento fisiológico por estimulação, melhor determinar a organização somatotópica do *striatum* no rato. **Métodos:** 54 ratos Wistar machos (peso=250-350g) foram aleatoriamente distribuídos em três grupos: experimental-GE (n=26), controle cirúrgico-GCC (n=18) e controle farmacológico-GCF (n=10). Animais do GE foram submetidos à estriatotomia posterior estereotáxica unilateral (coordenadas: 1.8mm posterior/4.6mm lateral/5.85mm inferior; eletrodo: 0.35mm em diâmetro externo e 1.0mm de ponta exposta; parâmetros da lesão eletrolítica: 5.0mA/6"/60Hz) após estimulação elétrica do alvo (parâmetros: 0.2, 0.5, 1.0 e 2.0mA/monopolar/6"/60Hz). Nos animais do GCC, o eletrodo foi introduzido no alvo e retirado, sem se proceder à estimulação ou lesão. Animais do GCF serviram apenas como controles para os efeitos da harmalina, não tendo sido operados. Todos os animais (7º dia pós-operatório naqueles operados) receberam harmalina intraperitoneal (20mg/kg/ml), tendo sido o tremor induzido filmado 45 e 110 minutos após sua administração. A intensidade do tremor apendicular foi avaliada, independentemente, por um observador "cego", enquanto a dos tremores axiais, bem como a latência e duração de todos os tremores, pelos pesquisadores. Após o teste da harmalina, os animais do GE e GCC foram sacrificados e seus cérebros enviados para o exame histopatológico. **Resultados:** Conforme critérios estabelecidos, 13 animais foram excluídos do estudo. O tremor apendicular mostrou-se reduzido ipsolateralmente à cirurgia em 20/21 animais do GE e em 2/9 do GCC e assimétrico em 1/10 do GCF; tais diferenças foram estatisticamente significantes entre GE e GCC e GE e GCF, mas não entre GCC e GCF. Curiosamente, a latência e duração dos tremores axiais foram menores no GCF que no GE e GCC. A percentagem de redução média do tremor apendicular foi 43.70%±14.22, tendo sido maior nas patas anteriores que posteriores e após a estriatotomia posterior direita que esquerda. Lesões estriatais laterais proporcionaram melhores resultados que as mediais. **Conclusões:** Esses resultados são sugestivos de uma provável participação do *striatum* posterior no tremor induzido pela harmalina em ratos e reforçam a hipótese determinante da realização do presente estudo. Os resultados derivados do mapeamento fisiológico estriatal por estimulação e da resposta do tremor à cirurgia, por sua vez, sugerem a seguinte organização somatotópica no *striatum* dorsal do rato: patas dianteiras (muito provavelmente superpostas), posteriores e ventrais; tronco e cauda, anteriores; e patas traseiras, em posição intermediária entre as duas anteriores, anterior e dorsalmente às patas dianteiras, situando-se a contralateral posteriormente à ipsolateral.

1 INTRODUÇÃO

O tremor essencial é a mais freqüente desordem do movimento. Sua prevalência varia, conforme os diferentes autores, entre 0.4 e 5.6%⁽¹⁻³⁾, podendo, no entanto, acometer até 14% da população com idade \geq 65 anos⁽⁴⁾. Sua forma clássica, de longe a mais freqüente, será denominada, doravante, simplesmente tremor essencial (TE).

A despeito de sua elevada prevalência e de ter sido pioneiramente descrito por Most já há 170 anos (Most, 1836, citado por Koller & Busenbark, 1997 e Findley, 2000^(5,6)) o substrato fisiopatológico do TE é ainda motivo de extensa especulação. Embora, por sua relevância para esta pesquisa, esse tema seja objeto de uma revisão à parte no tópico FISIOPATOLOGIA DO TREMOR ESSENCIAL, cumpre aqui assinalar as principais hipóteses fisiopatológicas vigentes, as quais, além de não auto-excludentes, apresentam efeito somatório: a. O oscilador responsável pelo TE localiza-se, não na periferia, mas sim no sistema nervoso central, correspondendo, muito provavelmente, ao complexo olivar inferior (COI); b. O TE é decorrente de uma disfunção do sistema olivocerebelotalâmico; e c. O sistema do neurotransmissor ácido gama-aminobutírico (GABA) apresenta-se disfuncionante no TE.

Embora as evidências apresentadas não sejam conclusivas, parece haver um consenso em relação às hipóteses apresentadas, isto é, que o TE é um tremor central decorrente da disfunção do sistema olivocerebelotalâmico e da hipofunção do sistema neurotransmissor GABAérgico.

De um modo simples, as desordens do movimento podem ser divididas, conforme o sítio de sua gênese, naquelas originadas no cerebelo e suas conexões e naquelas originadas nos gânglios da base⁽⁷⁾. Até o momento, porém, tanto quanto sabemos, nenhuma proposição foi feita sugerindo a participação dos gânglios da base na gênese do TE.

Em 2001, no entanto, relatamos o caso de uma paciente que traz uma nova dimensão a essa discussão⁽⁸⁾. Resumidamente: FLA, sexo feminino, 28 anos, apresentou-se à consulta com queixa de tremor distal em extremidade superior direita com um ano de duração. Não sabia estabelecer a relação entre o tremor e a ingestão de bebida alcoólica, visto que não era etilista. Embora na época

desconhecesse familiares com doença similar à sua, seu pai, um irmão e a avó paterna posteriormente desenvolveram tremor. Ao exame apresentava tremor postural de alta frequência e pequena amplitude nos dígitos (adução-abdução) e punho (flexão-extensão) à direita, com um escore de 2 em uma escala de intensidade de 0 a 4, o qual desaparecia durante o repouso e movimentos alvo-dirigidos (prova índex-nariz). A escrita mostrava-se minimamente afetada. O restante do exame era inteiramente normal. A tomografia computadorizada (TC) de crânio, levada à consulta inicial, era normal (figura 1A). Diante do diagnóstico clínico de TE, foi instituída terapia com propranolol, obtendo-se completo alívio do tremor com a dose de 140mg/dia. Três meses após, a paciente apresentou quadro súbito de disartria e déficit sensitivo-motor leve à direita. TC e ressonância magnética (RM) do crânio revelaram isquemia do putâmen esquerdo (figura 1B). Completa remissão dos déficits apresentados foi constatada após três dias. Objetivando-se investigar a participação dos gânglios da base na gênese do TE, optamos, após consentimento informado da paciente, pela interrupção-teste do propranolol, o que foi feito sete meses após o ictus. Desde então até o momento, após um período de seguimento de 12 anos e sem fazer uso de qualquer droga tremolítica, a paciente não só se apresenta livre do tremor prévio, como também não manifesta novo tremor em nenhum outro segmento corporal. Nove meses após a isquemia, foi realizada nova RM do crânio, obtendo-se cortes axiais ponderados em T2 paralelos à linha intercomissural, que revelou apenas uma lesão isquêmica residual restrita à metade dorsal da região posterior do putâmen esquerdo, medindo, em seu maior diâmetro, 6mm (figura 1C). Seu centro estava situado 0-6mm (média = 3mm) acima, 2-5mm (média = 3.5mm) anterior e 25mm lateral ao ponto mediocomissural, medindo a linha intercomissural 25mm. Essa região do putâmen, conforme análise das secções horizontais do Atlas de Schaltenbrand & Bailey⁽⁹⁾, mantém íntima relação com o globo pálido externo (GPe), mas não com o interno (GPi). Hipotetizamos, então, que o TE seria a expressão clínica da hiperatividade do putâmen posterior e que o efeito tremolítico da “putamenotomia” isquêmica experimentado por nossa paciente-índice

estaria provavelmente relacionado à remoção das influências inibitórias do putâmen posterior sobre o GPe.

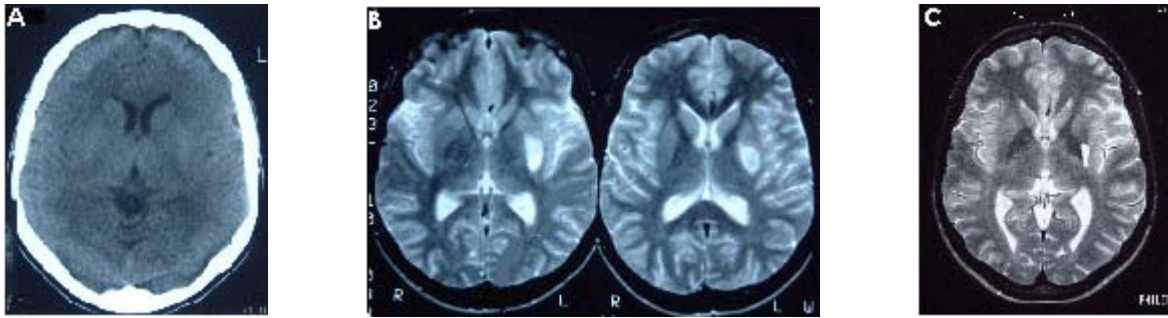


Figura 1 – Exames neuroimagingológicos da paciente-índice. A tomografia computadorizada prévia à isquemia foi normal (figura A). As imagens de ressonância magnética ponderadas em T2 realizadas 3 dias (figura B) e 9 meses (figura C) após o ictus evidenciam infarto isquêmico comprometendo o putâmen esquerdo.

Em busca de dados que pudessem apoiar ou refutar nossa hipótese, realizamos uma cuidadosa revisão da literatura. As informações mais relevantes são citadas a seguir.

O pioneirismo da intervenção cirúrgica no putâmen de primatas humanos coube a Meyers, que procedeu à ressecção do 1/3 anterior do putâmen e globo pálido, associada à ressecção dos 2/3 anteriores da cabeça do caudado e interrupção das fibras dos 3/4 anteriores da perna anterior da cápsula interna, para o tratamento de dois pacientes com tremor parkinsoniano, obtendo significativo alívio do tremor⁽¹⁰⁻¹¹⁾.

Apenas em uma outra publicação o putâmen foi utilizado como alvo para o tratamento cirúrgico de desordens do movimento no homem. Heimburger realizou putamenotomia estereotáxica em nove pacientes, três dos quais apresentando tremor: secundário à esclerose múltipla em um, que não obteve qualquer melhora, e pós-traumático em dois, ambos apresentando leve melhora do tremor na extremidade inferior contralateral; quanto ao tremor da extremidade superior contralateral, a melhora foi pronunciada em um e leve, no outro⁽¹²⁾.

Infelizmente, em nenhum dos dois estudos citados se realizou o mapeamento fisiológico do alvo. Durante as freqüentes cirurgias palidais (GPi) realizadas para o tratamento de desordens do movimento, porém, o registro celular com microeletrodo, iniciado, usualmente, cerca de 20.0-30.0mm acima e anteriormente ao alvo de interesse (GPi), permitiu a caracterização celular *in vivo* do putâmen. Verificou-se, dessa forma, a presença de células com descarga espontânea de baixa freqüência

(<1Hz), exibindo, à medida que o microeletrodo avança, descargas transitórias de lesão e, menos freqüentemente, neurônios tonicamente ativos com descarga de 4-6Hz⁽¹³⁾.

Mais recentemente, o advento da RM funcional (RMf) com a técnica BOLD (blood oxygen level dependent = dependente do nível sanguíneo de oxigênio) tornou possível a investigação funcional não invasiva do putâmen humano. Empregando-se essa técnica, verificou-se que o putâmen retrocomissural (posterior) apresenta-se somatotopicamente organizado, ocupando o território sensório-motor sua região dorsolateral (para maiores detalhes, ver SOMATOTOPIA ESTRIATAL)⁽¹⁴⁻¹⁷⁾.

Talvez o achado mais revelador com que nos deparamos tenha sido a identificação de células do tremor no *striatum*^(18,19), sobretudo quando se considera que essa estrutura, tanto quanto sabemos, nunca foi relacionada à gênese do tremor no homem.

Um maior número de informações foi provido pelos estudos anatomofuncionais do *striatum* em animais.

Verificou-se, por exemplo, que a resposta clássica à estimulação estriatal, em animais de laboratório (ratos, macacos, gatos, coelhos e cães), é a rotação, usualmente contralateral, da cabeça ou do corpo⁽²⁰⁻²⁶⁾. Adicionalmente, minuciosos estudos realizados em primatas não humanos permitiram a verificação de movimentos induzidos pela microestimulação putamenal nos mais variados segmentos corporais, estando a resposta motora quase sempre restrita a uma única área com a utilização de parâmetros de estimulação mínimos, apenas suficientes para a determinação do limiar de excitabilidade^(27,28). Já o registro celular com microeletrodo em ratos⁽²⁹⁻³¹⁾ e primatas não humanos^(27,28) demonstrou a presença de numerosos neurônios estriatais responsivos a estímulos sensitivo-motores periféricos (movimentação ativa, manipulação passiva de um segmento e estímulos cutâneos). Com base nesses estudos foi possível verificar-se que, à semelhança do homem, o *striatum* desses animais apresenta-se somatotopicamente organizado, ocupando seu território sensório-motor a região estriatal dorsolateral (para maiores detalhes, ver SOMATOTOPIA ESTRIATAL).

Ainda mais interessantes são os achados que se seguem.

A administração sistêmica de agonistas colinérgicos muscarínicos (tremorina, oxotremorina, carbacol e fisostigmina) em animais foi, por muito tempo, utilizada como modelo experimental de tremor parkinsoniano. Verificou-se também que a injeção intra-estriatal dessas drogas provocava tremor e que a lesão neurotóxica do *striatum* eliminava o tremor induzido por sua administração sistêmica⁽³²⁻³⁴⁾. Além disso, observou-se que a injeção intra-estriatal de um derivado beta-carbolínico, a harmina, também provocava tremor⁽³⁵⁾. Esses resultados, em conjunto, indicam que o *striatum* pode mediar algumas formas de tremor.

O tremor induzido pelas beta-carbolinas em animais foi, inicialmente, por um longo período, considerado como um modelo experimental de tremor parkinsoniano⁽³⁵⁻⁴¹⁾. Nesse contexto, procedeu-se à lesão eletrolítica bilateral do *striatum* (bastante extensa), substância negra *pars compacta* (SNC) e GPe. Relataram os autores que a lesão bilateral deste (GPe), mas não daqueles, aliviava significativamente o tremor provocado pela administração sistêmica de harmina⁽³⁹⁾.

Só ao longo dos anos 70 foi estabelecida a relação entre o TE e aquele induzido pelas beta-carbolinas^(36,42,43).

Conquanto importantes, nenhum dos estudos mencionados consubstancia ou refuta a hipótese por nós levantada. De fato, exceto pelo relato de caso de nossa paciente-índice⁽⁸⁾, que aparentemente passou despercebido à comunidade científica internacional, a relação entre o *striatum* e o TE, tanto quanto sabemos, nunca foi anteriormente proposta.

O tremor induzido pela administração sistêmica das beta-carbolinas (a harmalina e harmina são as mais utilizadas) em animais de laboratório intactos é o modelo experimental de TE mais largamente utilizado em todo o mundo. Trata-se de um tremor de alta frequência e pequena amplitude, predominantemente de ação (postural e cinético) e acometendo, sobretudo, a musculatura axial e apendicular proximal, mas também distal; o tremor apendicular é tipicamente simétrico⁽⁴⁴⁻⁴⁷⁾. Cumpre assinalar que o tremor induzido pela harmalina (TIH) é um modelo agudo e que a administração continuada de doses tremogênicas dessa droga induz tolerância⁽⁴⁸⁻⁵¹⁾. Assim, em qualquer estudo destinado a averiguar o impacto de uma lesão realizada em qualquer estrutura do sistema nervoso no TIH, deve-se, inicialmente, proceder à lesão proposta e, só posteriormente, verificar seu efeito no tremor apresentado pelo animal.

O presente estudo foi desenhado para testar a hipótese apresentada. Ratos Wistar machos foram submetidos à estriatotomia posterior estereotáxica unilateral (no rato, o putâmen e o caudado não se apresentam individualizados, mas sim como um conjunto, o *striatum*, razão pela qual o procedimento foi denominado estriatotomia) e, após uma semana, injetados com harmalina, para averiguar a existência de assimetria (redução unilateral) do tremor apendicular por ela induzido, que, no rato intacto, seria simétrico.

Antes de iniciarmos esta pesquisa, porém, estudos-piloto foram realizados em um total de 176 animais. Toda a metodologia empregada, que posteriormente relataremos (MÉTODOS), foi norteadada por esses estudos iniciais.

1.1 Objetivos

Conforme sua importância, classificamos nossos objetivos em principais e secundários.

1.1.1 Objetivos principais

1.1.1.1 Verificar se a estriatotomia posterior unilateral produz assimetria (redução unilateral da intensidade do tremor) do tremor apendicular induzido pela harmalina em ratos, bem como seu impacto sobre a intensidade dos tremores axiais e seu efeito na duração e latência dos tremores.

1.1.1.2 Constatando-se a assimetria, tentar identificar os fatores responsáveis pela redução mais expressiva do tremor apendicular e definir o circuito neural envolvido na mediação dessa resposta.

1.1.2 Objetivos secundários

1.1.2.1 Avaliar a acurácia do método proposto para a avaliação clínica do tremor experimental.

1.1.2.2 Averiguar as respostas motoras obtidas à estimulação elétrica do *striatum* posterior do rato, assim como os limiares de excitabilidade para sua obtenção, para, assim embasados, tentar definir a organização somatotópica estriatal.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Tremor Essencial

A expressão “desordens do movimento” foi criada para designar manifestações (sintomas ou sinais) ou síndromes com manifestações caracterizadas por movimentos excessivos ou anormais que ocorrem em pacientes conscientes⁽⁵²⁾.

De forma ampla, as desordens do movimento podem ser classificadas em hipercinéticas (tremor, coréia, atetose, balismo, mioclonia, tique e distonia) e hipocinéticas (caracterizadas por bradicinesia, rigidez e distúrbios posturais, observadas em diversas síndromes parkinsonianas)⁽⁵²⁾.

Tremores são movimentos involuntários, rítmicos, oscilatórios, de pelo menos um segmento corpóreo, produzidos pela contração alternante ou síncrona de músculos antagonistas ou reciprocamente inervados. Em geral, duas grandes categorias de tremor são reconhecidas: fisiológico e patológico. Os tremores patológicos, por sua vez, podem ser classificados considerando-se os seguintes parâmetros: etiologia, fenomenologia e síndrome^(1,52-54). Dentre as síndromes de tremor, interessa-nos, particularmente, o tremor essencial.

Conforme a Declaração de Consenso da Sociedade de Desordem do Movimento (Movement Disorder Society)⁽⁵⁴⁾, o tremor essencial pode ser classificado em: clássico, síndrome indeterminada de tremor, tremor ortostático primário e tremor de ação (tarefa) ou posição específica (tremor primário de escrita e tremor vocal isolado). As formas, que não a clássica, são consideradas como variantes do tremor essencial. Doravante, quando utilizarmos a denominação tremor essencial, estaremos nos referindo, exclusivamente, à sua forma clássica.

O tremor essencial - TE é a mais freqüente desordem do movimento, sendo quase tão comum quanto a esclerose múltipla, mais freqüente que a doença de Parkinson – DP⁽²⁾, segundo alguns, até 20 vezes^(6,55) e, na população com idade superior a 65 anos, tão freqüente quanto a doença de Alzheimer, diabetes e osteoartrite⁽⁵⁶⁾. Embora sua prevalência varie nos diferentes estudos, a maioria dos autores concorda que ela é de, pelo menos, 0.4 a 5.6%⁽¹⁻³⁾, podendo acometer até 14% da população com idade \geq 65 anos⁽⁴⁾. Aparentemente, ambos os gêneros⁽⁵⁷⁾ e todos os grupos étnicos⁽⁶⁾ são similarmente afetados.

Duas formas de TE são reconhecidas: familiar ou hereditária e esporádica. A forma familiar apresenta transmissão autossômica dominante com expressão variável e alta penetrância, idade-dependente, atingindo 89% aos 65 anos e 100% aos 70 anos de idade. Já a forma esporádica decorreria de novas mutações ou corresponderia a uma verdadeira fenocópia não genética da forma familiar, induzida por algum fator até então desconhecido⁽⁵⁷⁾; parece ser mais comum em idosos⁽³⁾. A maioria dos autores concorda que a forma familiar compreende mais de 50% de todos os portadores dessa desordem^(1,3,58-60).

O TE pode se manifestar em qualquer idade, mas é raro na infância e sua incidência aumenta com a idade. A faixa etária média de instalação da doença é geralmente entre 35 e 45 anos⁽¹⁾. Nos casos familiares, 50% dos indivíduos já manifestam tremor em torno de 40 anos (o pico de início é significativamente superior nos casos esporádicos)^(5,61). Sua instalação é insidiosa e, uma vez presente, progride gradualmente em um ritmo variável⁽³⁾, tendendo a ser leve aos 50, moderado aos 65 e intenso aos 70 anos de idade^(5,61).

Trata-se de uma desordem monossintomática, manifestando-se como um tremor de ação misto, com componentes cinético (simples) e postural. Ocorre mais freqüentemente nas mãos, exibindo os dígitos um tremor em adução-abdução e as mãos, em flexão-extensão (mais raramente, em pronação-supinação, como na doença de Parkinson). Embora usualmente unilateral no início, com o tempo torna-se bilateral e mais comumente simétrico. O segmento cranial é o segundo mais freqüentemente afetado (cabeça, língua, voz, palato). Nos casos avançados, usualmente acima dos 65 anos, o tremor do palato, língua e músculos da fonação e respiração tornam a fala disártrica. O tronco e os membros inferiores são infreqüentemente afetados e, usualmente, apenas nos estádios mais tardios da doença^(5,54,59,61). De maneira genérica, a freqüência de comprometimento dos vários segmentos corpóreos pelo tremor é a que se segue: mãos, 94-95%; cabeça, 33-34%; voz, 12-16%; mandíbula, 8%; face, 3-5%; tronco, 3-5%; e membros inferiores, 12-20%^(1,3). Estando o paciente em estado de vigília, o tremor é persistente, embora sua amplitude possa variar⁽⁵⁴⁾; durante o sono, desaparece completamente. Alguns fatores têm sido postulados como agravantes do tremor: fadiga, calor ou frio excessivos, estresse emocional, excitação sexual e uso de estimulantes do sistema nervoso central^(5,61). O álcool etílico, mas não outros álcoois⁽⁵⁹⁾, por outro lado,

apresenta um excelente efeito terapêutico sobre o tremor em mais de 50% dos pacientes^(1,3,5,58,60,61).

Conforme estudos eletromiográficos e por acelerometria, a freqüência do tremor nos membros superiores é de 4-12Hz e a do cefálico, de 2-8Hz. Ao longo de seu curso, porém, o TE diminui em freqüência e aumenta em amplitude^(3,62), de tal forma que, nos mais idosos, sua freqüência é em torno de 4-7Hz, e nos mais jovens, cerca de 8-12Hz⁽³⁾. É, sobretudo, o aumento de sua amplitude que compromete os movimentos voluntários e resulta em incapacitação funcional, embora a difusão da doença, acometendo um maior número de grupos musculares, possa também atuar nesse sentido.

Além dos tremores postural e cinético simples, os portadores de TE podem apresentar outros tipos de tremor. Tremor de intenção, por exemplo, pode estar presente^(5,54,61), segundo alguns, em até 15% dos pacientes⁽¹⁾. Tremor de repouso, similar àquele da doença de Parkinson, também pode ser observado, embora esteja praticamente restrito aos pacientes idosos e com doença avançada^(1,3, 5, 54, 61,63).

Outras manifestações neurológicas estão tipicamente ausentes. Porém, leves anormalidades do tônus (sinal da roda denteada) ou do equilíbrio estático (instabilidade postural discreta) e dinâmico (dificuldade para andar sobre uma linha com um pé adiante do outro) podem estar presentes, sem que isso invalide o diagnóstico de TE^(3,5,6,60,61,64).

Os estudos genéticos de ligação permitiram o mapeamento de dois genes e um haplótipo em portadores de TE: o ETM-1, no locus 3q13, identificado em 16 famílias⁽⁶⁵⁾; o ETM-2, no locus 2p22-25, em uma família⁽⁶⁶⁾; e o haplótipo do cromossomo 4p (braço curto), em uma família com seis gerações⁽⁶⁷⁾. Infelizmente, a identificação desses três marcadores em pacientes de outras famílias foi replicada apenas por alguns autores, mas não por outros. A variabilidade fenotípica e da idade de manifestação da doença, entretanto, suportam o conceito de sua heterogeneidade clínica e genética e que outros genes deverão ser mapeados em um futuro próximo^(2,6,57,64). Além disso, nenhuma mutação gênica, como aquela presente em portadores de distonia idiopática generalizada iniciada na infância (gene DYT1, localizado no cromossomo 9), pôde ser, até o momento, detectada em pacientes com TE⁽⁴⁾.

Os exames complementares neurofisiológicos (eletromiografia – EMG, acelerometria e estimulação magnética transcraniana - EMT) e neuroimagiológicos (tomografia computadorizada – TC, ressonância magnética, RM, espectroscopia por RM,

tomografia computadorizada por emissão de fóton único – SPECT, tomografia por emissão de pósitron – PET e ressonância magnética funcional – RMf), isoladamente, via de regra, pouco elucidativos, em conjunto e associados ao quadro clínico, podem auxiliar no diagnóstico.

Finalmente, contrariamente a certas desordens do movimento, nas quais o diagnóstico pode ser inequivocamente confirmado no exame *post-mortem*, os poucos estudos de necrópsia realizados em pacientes com TE (cerca de 20) falharam em vislumbrar quaisquer anormalidades morfológicas que pudessem ser atribuídas à doença^(5, 59,61,68-70).

Pode-se, pois, concluir que o diagnóstico do TE é eminentemente clínico.

Uma vez estabelecido o diagnóstico, o tratamento farmacológico é iniciado. Várias são as drogas disponíveis no arsenal terapêutico para o tratamento do TE.

Dois bloqueadores alfa-adrenérgicos foram testados, a fenoxibenzamina e o urapidil; nenhum deles apresentou qualquer efeito tremolítico^(5,61,71). A mirtazapina, uma droga antagonista pré-sináptica dos receptores alfa-2-adrenérgicos (secundariamente, ela também bloqueia receptores serotoninérgicos 5-HT₂ e 5-HT₃), na dose de 45mg ao dia, foi avaliada em um estudo duplo-cego controlado com placebo (o único relatado na literatura). O tremor permaneceu inalterado em dez pacientes, melhorou moderadamente em dois e acentuadamente em um; efeitos adversos variados ocorreram com frequência⁽⁷²⁾. A clonidina, agonista dos receptores alfa-2-adrenérgicos, inicialmente reportada como eficaz no TE (estudos abertos), provou, posteriormente, em um estudo duplo-cego controlado com placebo, ser ineficaz^(5,61,71).

Os beta-bloqueadores constituem, provavelmente, as mais populares e utilizadas drogas para o tratamento do TE. Seu mecanismo de ação no alívio do tremor, porém, não está ainda claramente estabelecido. As drogas de ação central, em geral, gozam de significativa lipossolubilidade, o que lhes facilita, sobremaneira, a passagem pela barreira hematoencefálica. A análise comparativa entre beta-bloqueadores lipossolúveis (propranolol, nadolol e ICI 118-551) e hidrossolúveis (sotalol e LI 32-468), entretanto, revelou que ambas as classes de compostos possuem atividade tremolítica equivalente. Esses dados sugerem que o efeito antitremor dos beta-bloqueadores é muito mais provavelmente periférico que central. Deve-se lembrar, todavia, que mesmo os compostos hidrossolúveis penetram no

sistema nervoso central, atingindo 1/10 da concentração dos compostos lipossolúveis, não se podendo excluir completamente, pois, uma ação central no controle do tremor^(5,61,71,73). Como se sabe, a principal ação dessas drogas é o bloqueio dos receptores beta-adrenérgicos. Os receptores beta-1 são encontrados no coração e os beta-2, nos brônquios, vasos sanguíneos e sítios periféricos, incluindo os músculos. Drogas que atuam preferentemente em receptores beta-1 (atenolol e practolol) têm efeito tremolítico inferior àquelas que atuam preferentemente em beta-2 (ICI 118-551 e LI 32-468) ou em ambos os receptores (propranolol, nadolol, timolol e sotalol). Mas onde estão e como seria a ação nesses receptores? Até o momento, sua localização precisa não foi elucidada. Especula-se que possam ser aqueles presentes nas fibras extrafusais e nos fusos neuromusculares. O bloqueio dos receptores das fibras extrafusais encurtaria a duração da contração muscular por meio da redução da fusão das contrações tetânicas incompletas e a inibição dos receptores dos fusos neuromusculares bloquearia o ganho na alça reflexa periférica. Assim, a atuação nos dois sítios, isolada ou conjuntamente, poderia redundar em redução do tremor. Curiosamente, o tempo necessário para o bloqueio do tremor fisiológico exacerbado pela isoprenalina, determinado pelo propranolol, é de cerca de um minuto, enquanto que a latência para bloquear o TE é muito maior. Esses achados sugerem que os receptores beta-2 bloqueados para aliviar o TE diferem, pelo menos em localização, daqueles do tremor fisiológico exacerbado, provavelmente compreendendo um subtipo de receptores beta-2 localizado em um compartimento periférico menos acessível, como os fusos neuromusculares. Corroborando essa hipótese, verificou-se, à microscopia eletrônica, que os capilares dos fusos musculares são muito semelhantes àqueles do encéfalo, sugerindo a existência de uma barreira hematotécidual nos fusos musculares, similar à barreira hematoencefálica. Isso explicaria a prolongada latência para o efeito tremolítico do propranolol observada no TE^(71,73). A exacerbação do tremor fisiológico e a redução do TE provocadas, respectivamente, pela estimulação e inibição dos receptores beta-2 periféricos, levantou a questão quanto à importância de um provável desarranjo desses receptores na gênese do TE. Estudos *in vivo* e *in vitro*, porém, não demonstraram quaisquer anormalidades nos receptores adrenérgicos beta-2⁽⁷³⁾. Além do antagonismo aos receptores beta-adrenérgicos, os beta-bloqueadores podem apresentar outros efeitos farmacológicos, quais sejam: sensibilização da atividade GABAérgica, estabilização da membrana plasmática e atividade simpatomimética

intrínseca. Estudos comparativos entre drogas com (propranolol) e sem (sotalol e LI 32-468) a propriedade de estabilização da membrana evidenciaram que elas possuem efeito antitremor equivalente. A atividade simpatomimética intrínseca, por outro lado, apresenta um impacto negativo no efeito tremolítico. As drogas eficazes contra o tremor são virtualmente destituídas dessa propriedade; já o pindolol, que possui essa característica, é ineficaz contra o tremor ^(71,73). A sensibilização da atividade GABAérgica parece ser a única evidência realmente sugestiva de uma ação central dos beta-bloqueadores ^(74,75). Uma revisão⁽⁷⁶⁾ de 16 estudos bem controlados com placebo, em pacientes de ambos os gêneros, evidencia, conforme avaliação por escalas clínicas e registros por acelerometria, que 50-70% dos portadores de TE são responsivos ao propranolol, sendo o controle do tremor, nesses indivíduos, usualmente incompleto, na ordem de 50-60%; melhora dramática só ocorre em uma percentagem bem menor de pacientes. O propranolol reduz a amplitude, mas não a freqüência do tremor. De fato, ele é mais eficaz para o tremor das mãos, com maior amplitude e menor freqüência. Seu efeito no tremor vocal e de cabeça é significativamente menos pronunciado. O efeito tremolítico é usualmente mantido cronicamente; alguns pacientes, todavia, podem requerer aumento da dose para manutenção da eficácia. Para o tratamento continuado, a dose ótima diária é de 240 a 320mg, dividida em três tomadas ou, utilizando-se o propranolol de liberação lenta, como preferido por 87% dos pacientes, em uma única tomada. Comparados à primidona, que veremos a seguir, os beta-bloqueadores apresentam menor incidência de reações adversas, a curto prazo, e maior, a longo prazo. Pessoas muito idosas tendem a não tolerar bem os beta-bloqueadores^(1,5,61,71,73,76,77).

Precusores da 5-HT (triptofano e 5-hidroxitriptofano), agonistas 5-HTérgicos (trazodona) e antagonistas dos receptores 5-HT₂ (ritanserina) e 5-HT₂/5-HT₃ (mirtazapina), curiosamente, não mostraram qualquer efeito tremolítico no TE^(5,61,71).

Embora nenhum estudo formal tenha sido realizado, a experiência clínica sugere que agonistas dopaminérgicos (levodopa) e drogas anticolinérgicas (biperideno) são ineficazes no tratamento do TE^(5,61,71). Além disso, a SPECT com [¹²³I]-FP-CIT (fluoropropilcarbometoxiidofeniltropano), um radiotraçador ligante dos transportadores da dopamina e, portanto, um indicador indireto da função dopaminérgica pré-sináptica, evidencia que sua captação estriatal encontra-se normal em portadores de TE⁽⁷⁸⁻⁸¹⁾. Também normais são os estudos de PET com [¹⁸F]-

fluorodopa e com [C_{11}]-FE-CIT (fluoretilcarbometoxiidofeniltropano), outro ligante dos transportadores da dopamina⁽⁸²⁻⁸⁴⁾.

Já a amantadina, outra droga antiparkinsoniana com tripla ação farmacológica (antiglutamatérgica, agonista dopaminérgica e anticolinérgica), mostrou resultados conflitantes, alguns (maioria) sugerindo seu efeito tremolítico e outros, sua ausência ou mesmo uma ação tremogênica^(5,61,71).

A clozapina é um neuroléptico atípico com múltiplas ações farmacológicas, quais sejam: aumento da liberação de dopamina e serotonina, antagonista dos receptores dopaminérgicos D_4 (principalmente) e D_2 (leve) e serotoninérgicos $5-HT_2$, antiadrenérgica, anti-histamínica e anticolinérgica⁽⁷¹⁾. Em um estudo aberto com portadores de TE, alívio pronunciado do tremor foi observado em nove dentre doze pacientes⁽⁸⁵⁾. Resultados similares foram publicados em um relato de caso⁽⁸⁶⁾ e em treze dentre quinze pacientes com tremor até então refratário que participaram de um estudo randomizado duplo-cego⁽⁸⁷⁾. Outro neuroléptico atípico, a olanzapina, também mostrou significativo efeito antitremor⁽⁸⁸⁾. Mais estudos, porém, são necessários para se determinar sua real eficácia.

A anidrase carbônica é a enzima que catalisa a reação de conversão de água (H_2O) e gás carbônico (CO_2) em bicarbonato (HCO_3^-) e íon hidrogênio (H^+). Os inibidores da anidrase carbônica, pois, determinam uma redução na formação do bicarbonato. Dois inibidores da anidrase carbônica foram testados em portadores de TE. Embora seu mecanismo de ação no tremor essencial não esteja esclarecido, uma possível explicação seria que 37% do transporte do sódio é dependente da formação intracelular do bicarbonato; estando sua síntese reduzida pela inibição da anidrase carbônica, o transporte do sódio ficaria prejudicado, o que determinaria uma redução da despolarização e, conseqüentemente, do tremor⁽⁸⁹⁾. A metazolamida, em um estudo aberto, foi administrada a 28 pacientes, em uma dose diária máxima média de 203mg. A redução do tremor foi considerada acentuada em doze casos, moderada em quatro, leve também em quatro, e ausente em oito casos. Chamou a atenção, em particular, a melhora dos tremores vocal e cefálico. Reações adversas foram comuns, sobretudo sonolência, náusea, desconforto epigástrico, anorexia e parestesia⁽⁹⁰⁾. Esses resultados foram contestados em um estudo duplo-cego controlado com placebo, no qual o efeito da metazolamida foi comparável ao do placebo nos 25 pacientes investigados⁽⁹¹⁾. Um outro estudo cego, controlado por placebo, foi desenhado para avaliar, especificamente,

o desempenho da metazolamida (dose diária média de 168mg) no tremor vocal de nove pacientes com TE. A análise foi feita através da gravação da voz e da graduação da intensidade do tremor pelo médico e paciente. Concluiu-se que a droga apresentou efeito significativo na frequência de modulação da voz, mas não na amplitude de sua modulação. Reações adversas, como as anteriormente mencionadas, foram comuns⁽⁹²⁾. A acetazolamida, em um estudo aberto realizado com 24 pacientes, mostrou-se eficaz em reduzir a intensidade do tremor, embora a graduação da função motora tenha melhorado apenas modestamente e a avaliação feita pelos próprios pacientes de sua incapacidade funcional não tenha mostrado alteração significativa⁽⁹³⁾. Em um estudo duplo-cego controlado com placebo, porém, não houve diferença estatisticamente significativa entre a acetazolamida e o placebo⁽⁹⁴⁾. Pode-se concluir que não há evidência suficiente que confirme a efetividade dos inibidores da anidrase carbônica no TE. Nos pacientes com tremor vocal e/ou cefálico refratários às drogas de eficácia bem estabelecida, porém, o uso da metazolamida pode ser considerado.

Dois tipos de canais de cálcio são encontrados na membrana plasmática dos neurônios, de alta e baixa voltagem. Acredita-se que os neurônios olivares com propriedade oscilatória possuam canais de cálcio de baixa voltagem⁽⁷¹⁾. Partindo-se dessa premissa, parece plausível que drogas bloqueadoras dos canais de cálcio sejam efetivas no tratamento do TE. Cinco substâncias dessa classe já foram testadas. O verapamil (80mg) foi ineficaz e a nifedipina (10mg) intensificou o tremor nos oito pacientes avaliados, bem como o tremor fisiológico em seis controles normais. Cumpre assinalar que essas drogas só foram avaliadas agudamente, com dose única⁽⁹⁵⁾. A nimodipina (bloqueadora dos canais de alta voltagem), na dose de 30mg quatro vezes ao dia, em um estudo duplo-cego controlado com placebo, aliviou o tremor (amplitude), em aproximadamente 50%, em oito dos quinze pacientes que completaram a avaliação (16 pacientes iniciais)⁽⁹⁶⁾. O efeito da nicardipina foi avaliado em dois estudos, ambos realizados pelo mesmo grupo. No primeiro deles, controlado com placebo, sua ação antitremor foi avaliada após dose única de 30mg e após um mês com dose diária de 60mg; sua ação só foi superior à do placebo na primeira situação⁽⁹⁷⁾. No segundo estudo, durando um mês, o tratamento com cada uma das drogas, a nicardipina (1mg/kg/dia) se mostrou quase tão efetiva quanto o propranolol (160mg ao dia), apresentando um efeito tremolítico apenas ligeiramente inferior, embora não estatisticamente significativo⁽⁹⁸⁾. A flunarizina, além de bloquear os canais de cálcio,

apresenta também ações antidopaminérgica, anti-serotoninérgica e anti-histamínica. Em um estudo duplo-cego controlado com placebo, a flunarizina (dose única diária de 10mg) aliviou o tremor em 13 dos 15 pacientes que completaram a avaliação (número inicial: 17)⁽⁹⁹⁾. Esse mesmo grupo publicou, posteriormente, o resultado do efeito a longo prazo (30 meses) dessa droga, administrada (dose diária única de 10mg) em 17 pacientes que tiveram resposta favorável à mesma, após um piloto com duração de um mês. Cinco pacientes (29.4%) abandonaram o tratamento devido aos efeitos colaterais (distonia, parkinsonismo, ganho de peso e depressão); perda da eficácia foi observada em outros cinco pacientes e, aos 30 meses, a droga era ainda efetiva em sete pacientes (41%)⁽¹⁰⁰⁾. O efeito da flunarizina foi também avaliado por um outro grupo em 10 pacientes com TE de moderada a acentuada intensidade (seis semanas de tratamento). Apenas um paciente apresentou melhora, leve e transitória; três pacientes experimentaram intensificação do tremor e outros seis não apresentaram qualquer resposta à droga⁽¹⁰¹⁾. Pelo exposto, pode-se concluir, não sem alguma surpresa, que não há evidência conclusiva quanto ao efeito tremolítico das drogas bloqueadoras dos canais de cálcio. Mais do que isso, essas drogas parecem, de fato, ineficazes, exceto, talvez, a nicardipina, que requer a realização de estudos melhor desenhados para a comprovação de sua eficácia.

A primidona é uma das drogas mais eficazes para o tratamento do TE. Em uma revisão⁽⁷⁶⁾ de oito estudos duplo-cegos controlados com placebo, constatou-se, conforme avaliação por escalas clínicas e registros por acelerometria, que 81% (47-94%) dos portadores de TE que completaram o estudo (73-100%, média de 85%, do número inicial de pacientes) eram responsivos à primidona, variando o grau de controle do tremor entre 43% e 67%. Administrada por via oral, uma significativa percentagem é excretada pelos rins; da parte não excretada, 25% permanece em sua forma inalterada, sendo o restante convertido em seus dois metabólitos: feniletilmalonamida, 50%, e fenobarbital, 25%^(71,73). A administração de feniletilmalonamida, mesmo em altas doses, não exerce qualquer efeito sobre o tremor. O fenobarbital, por outro lado, parece ter significativa ação antitremor. Por essa razão, sugeriu-se, inicialmente, que o fenobarbital fosse o responsável pelo efeito tremolítico da primidona^(5,59,61,71,73,76,77). Uma série de estudos ulteriores, entretanto, não confirmou essa hipótese. Em uma pesquisa, verificou-se a concentração sérica da primidona e do fenobarbital em pacientes bem controlados

com dose única diária de 250mg de primidona; os níveis da primidona mostravam-se estáveis, mas o fenobarbital não era detectável ao exame^(5,61,71,76,77). Outro estudo, analisando o efeito dessas duas drogas em um mesmo grupo de pacientes com TE, mostrou que a eficácia da primidona era nitidamente superior à do fenobarbital^(71,102). Acredita-se que o efeito tremolítico da primidona seja exercido por ela própria e/ou por algum outro metabólito dela derivado, mas ainda desconhecido, e também, apenas parcialmente, pelo fenobarbital^(5,61,71,73,76,77). Seu mecanismo de ação seria central, facilitando a transmissão GABAérgica e bloqueando os canais de sódio^(71,103). Em uma revisão⁽⁷⁶⁾ de oito estudos duplo-cegos controlados com placebo, constatou-se, conforme avaliação por escalas clínicas e registros por acelerometria, que 81% (47-94%) dos portadores de TE que completaram o estudo (73-100%, média de 85%, do número inicial de pacientes) eram responsivos à primidona, variando o grau de controle do tremor entre 43% e 67%. Esses resultados sugerem que a eficácia da primidona é levemente superior à dos beta-bloqueadores, mas, assim como eles, seu efeito tremolítico se faz notar basicamente nas mãos, sendo irrisório no tremor vocal e cefálico⁽⁷⁶⁾. Deve-se iniciar o tratamento com uma dose baixa, usualmente 25mg ao dia, e então aumentá-la lentamente, com acréscimos de 25mg de cada vez, até se obter resposta terapêutica adequada ou atingir 250-350mg ao dia, em uma única tomada^(5,61,76). Em um estudo duplo-cego, comparou-se o efeito da primidona em baixa (250mg ao dia) e alta (750mg ao dia) dose e verificou-se que, em baixa dose, a primidona é tão ou mais efetiva que em alta dose, com o bônus adicional de uma menor incidência de efeitos indesejáveis⁽¹⁰⁴⁾. Curiosamente, assim como ocorre com os beta-bloqueadores, não há correlação entre seu nível sérico e a resposta terapêutica^(61,77). Efeitos adversos crônicos significativos, por outro lado, são muito raros.

Cinquenta a 90% dos portadores de TE são álcool-responsivos⁽⁷⁶⁾. O mecanismo de ação do álcool é desconhecido. A infusão de etanol na artéria braquial do membro trêmulo não reduz o tremor, ao passo que quantidade equivalente por via oral o faz; esse achado sugere uma ação central e não periférica do álcool^(71,76). Inicialmente, pensou-se que sua eficácia fosse dependente da ação sedativa. Foi demonstrado, porém, que em doses baixas, não sedativas (concentração sérica inferior a 30mg%), o etanol é ainda assim eficaz, produzindo alívio do tremor da ordem de 75%^(71,73,76,77). Além disso, em um estudo realizado

com um álcool de alto peso molecular, o metilpentinol, que apresenta leve atividade ansiolítica e hipnótica, nenhum efeito foi observado sobre o TE, sugerindo que a ação do etanol não se deve a efeitos sedativos inespecíficos^(5,61,71,76). O efeito tremolítico, pois, parece ser específico do etanol, haja vista que outros álcoois experimentados não apresentaram atividade similar^(59,73). Alguns autores têm proposto que a ação do álcool se deve a uma combinação de efeitos neurofarmacológicos, quais sejam, agonista gabaérgico, agonista adenosinérgico e inibidor dos canais de cálcio voltagem-dependentes⁽⁷¹⁾. O efeito deletério sobre a função cerebelar decorrente da ingestão abusiva e crônica de álcool⁽¹⁰⁵⁾, associado à redução bilateral do fluxo sanguíneo cerebelar provocada pelo etanol em pacientes com TE responsivos ao álcool^(82,106), sugerem que o alívio do tremor induzido pelo álcool etílico seja mediado pelo cerebelo. As células de Purkinje do córtex cerebelar, hiperativo no TE, seriam inibidas pelo etanol, impedindo-as de inibir os núcleos centrais do cerebelo, os quais, desinibidos, enviariam impulsos GABAérgicos inibitórios para o COI através da via cerebeloolivar⁽⁸²⁾.

Dois benzodiazepínicos apresentam efeito tremolítico bem definido. Acredita-se que esse efeito decorra de sua atuação em receptores GABA-benzodiapenínicos encefálicos, potencializando a transmissão GABAérgica⁽⁷¹⁾. O clonazepam, conquanto ineficaz no tremor postural, mostrou-se bastante efetivo no tremor predominantemente cinético e no tremor ortostático^(1,5,61,64,71,76,77). A ação tremolítica do alprazolam foi avaliada em dois estudos duplo-cegos controlados com placebo. No primeiro deles, sua eficácia foi constatada em 75% dos 24 pacientes, às custas de leve fadiga e sedação transitórias em 50%⁽¹⁰⁷⁾. No outro, utilizando-se uma dose diária média de 0.75mg, o alprazolam foi tão efetivo quanto a primidona nos 22 pacientes testados, sem apresentar qualquer reação colateral significativa⁽⁹⁴⁾.

A gabapentina, um análogo estrutural e, provavelmente, funcional do GABA, apresentou significativo efeito antitremor nos estudos abertos, tanto em monoterapia como quando associada a outras drogas em pacientes com tremor refratário^(61,76,77,108,109). Nos estudos controlados, embora os resultados tenham sido conflitantes, um maior número favoreceu o uso da gabapentina, também em mono ou politerapia^(110,111). Em um desses trabalhos, inclusive, o propranolol e a gabapentina mostraram-se equipotentes⁽¹¹⁰⁾. Segundo alguns autores, seu efeito é particularmente notável no tremor ortostático^(64,109).

O topiramato é uma droga anticonvulsivante com múltiplas ações farmacológicas, destacando-se a potencialização da transmissão GABAérgica, o antagonismo aos receptores glutamatérgicos do subtipo ácido aminometilpropiónico (AMP), a inibição da anidrase carbônica, o bloqueio dos canais de sódio voltagem-dependentes e, menos conspicuamente, dos canais de cálcio. Seu papel no controle do tremor em pacientes com TE foi avaliado em um total de cinco estudos (três abertos e dois duplo-cegos controlados com placebo), em mono ou politerapia^(61,112,113). Seu efeito benéfico foi notado em todos eles. Mais recentemente, foi publicado o primeiro estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado com placebo: o alívio do tremor foi considerado bom ou muito bom por 72% dos pacientes e em 69% dos pacientes, pelos pesquisadores⁽¹¹⁴⁾.

O efeito da progabida (agonista dos receptores GABAérgicos A, relacionados aos canais de cloro, e B, relacionados aos outros canais iônicos) no TE foi avaliado em dois estudos duplo-cegos controlados com placebo, totalizando 28 pacientes. Curiosamente, nenhum efeito tremolítico dessa droga pôde ser constatado^(115,116). Além da ação GABAérgica, no entanto, essa droga exhibe, adicionalmente, certa atividade anticonvulsivante (independente do mecanismo GABAérgico) e complexas interações com o sistema dopaminérgico extrapiramidal. É impossível saber se essas suas outras propriedades poderiam ou não interferir com uma possível ação tremolítica, de maneira a ocultá-la⁽⁷¹⁾.

A teofilina é um derivado da metilxantina com dupla ação farmacológica: sensibilização da atividade GABAérgica e bloqueio dos receptores adenosinérgicos A₂ (a ativação desses receptores tem efeito excitatório)^(71,74,117,118). Seu efeito sobre o tremor foi inicialmente avaliado em um estudo duplo-cego, controlado com placebo, em 20 portadores de TE, verificando-se sua eficácia após quatro semanas de tratamento⁽⁷⁴⁾. Em outro estudo com desenho similar realizado pelo mesmo grupo, a ação tremolítica da teofilina (dose diária de 150mg) foi comparada à do propranolol (80mg ao dia) e ao placebo, constatando-se sua equivalência ao propranolol⁽¹¹⁷⁾. Deve-se ressaltar, no entanto, a baixa dose do propranolol utilizada nesse último estudo, o que, a nosso ver, invalida a conclusão externada pelos autores.

Para concluir essa breve revisão farmacológica, cumpre assinalar que as drogas com efeito tremolítico melhor estabelecido e, de longe, as mais utilizadas, são a primidona e os bloqueadores beta-adrenérgicos, particularmente o propranolol.

Os tremores cefálico e vocal são particularmente refratários ao tratamento farmacológico convencional. Nesses casos, uma boa alternativa é a aplicação intramuscular de toxina botulínica, cerca de 50% dos pacientes respondendo favoravelmente^(61,76,77,119). Os resultados para o tremor da mão, por outro lado, são desanimadores, estando seu uso praticamente proscrito nesses casos^(61,120).

Não obstante a diversidade de drogas disponíveis, mesmo com a otimização farmacoterápica levada a cabo por neurologistas com experiência no tratamento das desordens do movimento, apenas cerca de 50% dos pacientes experimentam significativo alívio do tremor^(121,122). Constatando-se ser o tremor realmente refratário ao tratamento conservador e sendo ele causa de inquestionável comprometimento funcional, resta a alternativa cirúrgica.

O núcleo ventral lateral do tálamo (classificação de Walker) ou, mais especificamente, os núcleos ventral intermédio (Vim) e ventral oral posterior (VOp), conforme classificação de Hassler, constituindo o complexo Vim/VOp, constituem o alvo de eleição para o tratamento cirúrgico do TE. Aí se encontram as células do tremor, que disparam sincronamente e na mesma frequência do tremor contralateral apresentado pelo paciente⁽¹²³⁻¹²⁸⁾. Uma vez determinadas as coordenadas estereotáxicas do alvo através da TC e/ou RM do crânio e após sua confirmação fisiológica empregando-se o registro com microeletrodo e/ou estimulação com micro ou macroeletrodo, ele deve ser inativado, o que pode ser efetivado pela termocoagulação com radiofrequência, radiocirurgia com *gamma knife* ou estimulação cerebral profunda.

Incluindo-se os casos pioneiramente operados por Cooper, em 1959⁽¹²⁹⁾, identificamos 307 portadores de TE submetidos à talamotomia Vim/VOp em um total de 24 publicações (período: 1962 a 2005). O procedimento foi realizado unilateralmente em 292 pacientes, 19 dos quais por radiocirurgia e, bilateralmente, em 15. Pronunciada melhora ou supressão do tremor apendicular contralateral foi alcançada em 86.4% (46 – 100%) dos pacientes. Dos tremores axiais, apenas o cefálico e o vocal foram avaliados, ambos retrospectivamente: após talamotomia unilateral, 34.8% (33.3 – 36.4%) e 71.4% dos pacientes, respectivamente, obtiveram acentuado alívio do tremor. Substancial melhora funcional e das atividades de vida diária foi experimentada

por 76.4% (60 – 94%) dos pacientes. A talamotomia possibilitou a redução da dose das drogas tremolíticas em 75.8% (69 – 87%) dos casos. Recorrência do tremor, até cinco anos após a cirurgia, ocorreu em 12.1% (3.3 – 24%) dos pacientes. Cerca de 50% (25 – 61%) dos pacientes apresentaram alguma complicação transitória após talamotomia unilateral, provavelmente em decorrência do edema perilesional. Complicações permanentes, usualmente leves, ocorreram em aproximadamente 20% (14 – 30%) dos casos. As seguintes foram as complicações mais significativas após cirurgia unilateral: disartria, 15% (9.5 – 25%); desequilíbrio / distúrbio da marcha, 12% (4.8 – 17%); ataxia, 14%; alterações cognitivas, 14% (6 – 29%); convulsão, 5% (4 – 6%); hematoma intracraniano, 4.5% (3 – 6%); distonia do pé, 4.5%; déficit motor, 3%; hipoestesia, 3%; disfasia, 1.5%; manifestações pseudobulbares, 0.4%; infecção, < 1%; e mortalidade, < 1%. Poucas são as publicações concernentes à talamotomia bilateral em portadores de TE. Em geral, pode-se dizer que a incidência das complicações relatadas dobra nas cirurgias bilaterais, chamando a atenção a incidência da disartria, que aumenta para cerca de 50% (20 – 87%) e a hipomnésia, que manifesta-se em 5% dos casos. Considerando-se essa elevada incidência de complicações, a talamotomia bilateral foi praticamente banida do arsenal terapêutico disponível para o tratamento das desordens do movimento^(121,122,125,128-152).

Coube a Benabid et al o pioneirismo do emprego da estimulação cerebral profunda (deep brain stimulation – DBS) do complexo Vim/VOp (Vim/VOp – DBS) para o tratamento do TE⁽¹⁵³⁾. Desde então, conforme revisão de 40 publicações (período: 1991 a 2005), 548 portadores de TE foram submetidos a Vim/VOp – DBS, unilateral em 395 e bilateral em 153 casos. Melhora do tremor apendicular e axial (sobretudo do cefálico e vocal) ocorreu, respectivamente, em 73.2% (34 – 100%) e 85.9% (57 – 100%) dos casos. No tremor axial, embora expressiva redução tenha ocorrido com DBS unilateral, os resultados foram significativamente superiores com DBS bilateral. O tremor cefálico apresentou resposta superior ao tremor vocal (90 e 81%, respectivamente); as demais formas de tremor axial, quais sejam, de face, língua e tronco, embora avaliadas em poucos pacientes, também melhoraram significativamente. Cumpre assinalar que a indicação primária da cirurgia foi o tremor apendicular, tendo sido o efeito sobre o tremor axial avaliado retrospectivamente. Apenas em um estudo a cirurgia foi primariamente indicada para o tratamento do tremor

cefálico; Vim/VOp – DBS bilateral eliminou o tremor cefálico nos dois casos⁽¹⁵⁴⁾. Esses resultados, em conjunto, sugerem que a cirurgia, sobretudo se bilateral, deve ser indicada mesmo na rara vigência de tremor axial isolado refratário e incapacitante. Também, pronunciada melhora funcional e das atividades de vida diária foi experimentada por 64% (45 – 78%) dos pacientes. Nos poucos estudos que abordaram a questão, houve uma redução média de 33% na ingestão das drogas tremolíticas. Certos pacientes requerem incrementos progressivos e continuados dos parâmetros de estimulação (voltagem, frequência e largura do pulso), sobretudo da voltagem, para a manutenção do controle do tremor, culminando com a perda de eficácia do sistema; esse fenômeno, denominado tolerância, pode ocorrer em até 28% (9 – 40%) dos casos, sendo mais freqüente no primeiro ano após a cirurgia. Outros pacientes, ao se desligar o gerador de pulso (estimulador), podem apresentar tremor rebote, isto é, aumento acentuado e súbito do tremor; conforme um estudo, sua incidência é de 11%⁽¹⁵⁵⁾. Também muito interessante é o denominado efeito microtalamotomia: a mera introdução do eletrodo em Vim/VOp pode determinar a completa supressão do tremor, que persiste, usualmente, por alguns dias a umas poucas semanas. Segundo alguns autores, esse fenômeno pode ocorrer em até 20.5%⁽¹⁵⁶⁾ a 53% dos casos, persistindo, em alguns pacientes, até um (10.4% dos casos, em um estudo, estando o eletrodo implantado, mas não ativado)⁽¹⁵¹⁾ a dois anos (relato de um caso, mesmo sem a implantação do eletrodo)⁽¹⁵⁷⁾. É de conhecimento comum que duas das maiores vantagens da DBS são sua reversibilidade e possibilidade de ajuste. Ajustando-se os parâmetros de estimulação ou os contatos do eletrodo, praticamente quaisquer efeitos adversos neurológicos, exceto aqueles ocasionados por hematoma intracraniano, podem ser revertidos. Tais complicações transitórias e leves (parestesia, disartria, desequilíbrio, distúrbio da marcha, ataxia e confusão são as mais comuns) ocorrem em cerca de 29% dos pacientes. Já as complicações relacionadas ao equipamento implantado ocorrem com a seguinte frequência: migração do eletrodo, 3%; fratura do eletrodo, 5%; erosão cutânea, 5%; falha mecânica do equipamento, 9%; infecção, 5%. Outras complicações relacionadas à cirurgia são: hematoma intracraniano (4%) e convulsão (5%); a mortalidade cirúrgica é inferior a 1%. Por vezes, complicações neurológicas sérias persistentes podem ocorrer. Em uma série⁽¹⁵⁸⁾, sua incidência foi de 6% (5/86 pacientes, duas das quais, decorrentes de hematoma intracraniano: crises

parciais complexas em um e disartria em outro; as demais complicações foram: déficit das funções executivas, em dois, e paralisia do nervo acessório por inadequado posicionamento do paciente, em um)^(121,122,125,130,138-140,148-186).

Até recentemente, o complexo Vim/VOp era o único alvo disponível para o tratamento do TE. Nos últimos anos, felizmente, dois alvos alternativos foram propostos para neuroestimulação (DBS): a região subtalâmica posteromedial (oito pacientes)^(187,188) e o núcleo subtalâmico (três pacientes)⁽¹⁸⁹⁻¹⁹¹⁾, os quais, a despeito da experiência ainda incipiente e sumária, parecem bastante promissores, sobretudo nos pacientes apresentando tremor apendicular proximal associado ou não ao tremor distal (a talamotomia e a Vim/VOp – DBS são significativamente mais eficazes para o alívio do tremor distal que do tremor proximal).

A presente revisão do TE foi realizada com o intuito de introduzir elementos que facilitem o entendimento de sua fisiopatologia. Sua abordagem, no entanto, só será feita posteriormente, após a revisão de outros tópicos igualmente importantes para sua adequada compreensão.

2.2 Anatomia funcional do sistema olivocerebelorrúbico

2.2.1 Complexo olivar inferior (COI)

O COI é uma importantíssima estrutura nuclear localizada no bulbo. Trata-se de uma estrutura volumosa, fazendo proeminência na superfície bulbar, a oliva, que ocupa toda a sua face lateral. A oliva encontra-se separada da pirâmide, situada anteriormente, pelo sulco lateral anterior, de onde emergem as raízes do nervo hipoglosso, e do tubérculo do núcleo cuneiforme, localizado posteriormente, pelo sulco lateral posterior, de onde se originam as raízes dos nervos glossofaríngeo, vago e acessório^(192,193).

O COI é constituído pelo núcleo olivar principal, ou núcleo olivar inferior propriamente dito, e pelos núcleos olivares acessórios dorsal e medial, todos apresentando estrutura, conexões e funções similares, razão pela qual foram, em conjunto, englobados sob a designação de COI^(192,193). Os núcleos acessórios e a parte medial do núcleo olivar inferior são filogeneticamente mais antigas que a parte lateral deste⁽¹⁹²⁾.

Aos cortes transversais, o núcleo olivar inferior, aparentemente o mais importante dos componentes do COI, apresenta-se como uma lâmina de substância cinzenta bastante pregueada e encurvada sobre si mesma, com uma abertura principal dirigida medialmente, o hilo da oliva⁽¹⁹³⁾. Circundando-o, observa-se o amículo olivar, uma densa faixa de fibras mielínicas, constituindo-se, em sua maior parte, de fibras aferentes para o núcleo olivar inferior⁽¹⁹²⁾.

De um modo geral, o COI é composto por neurônios relativamente pequenos, arredondados ou piriformes, com numerosas ramificações dendríticas curtas⁽¹⁹²⁾. Cumpre salientar, porém, as diferenças observadas nas variadas regiões olivares: a metade caudal dos núcleos olivares acessórios contém, predominantemente, neurônios grandes com dendritos longos e ramificados, enquanto a metade rostral dos mesmos e o núcleo olivar inferior são povoados por neurônios com dendritos mais curtos, porém mais densamente ramificados^(42,194). Caracteristicamente, as sinapses dendrodendríticas são aquelas predominantes entre as células olivares^(1,195,196).

O COI recebe aferências de várias áreas, sendo mais importantes as originadas no córtex cerebral, núcleo rubro, substância cinzenta periaquedutal e medula espinhal^(192,193). As fibras corticoolivares provêm de todo o córtex cerebral (frontal, parietal, temporal e occipital), têm como neurotransmissor o glutamato (GLU)⁽⁷⁾ e são diretas (não cruzadas)⁽¹⁸⁸⁾. Segundo alguns, porém, as aferências corticais são oriundas, basicamente, do córtex motor e pré-motor⁽⁷⁾. Coursam, na maior parte de seu trajeto descendente, em conjunto com o trato corticoespinhal e terminam, primária e bilateralmente, na lâmina ventral do núcleo olivar inferior⁽¹⁹²⁾. As fibras rubroolivares, também GLUérgicas⁽⁷⁾, originam-se da região parvocelular do núcleo rubro (neo-rubro), penetram no trato tegmental central, de cuja via são os principais componentes, e projetam-se na lâmina dorsal do núcleo olivar inferior ipsilateral (via direta). As aferências provenientes da substância cinzenta periaquedutal, embora trafeguem juntamente com as fibras rubroolivares, apresentam uma terminação distinta, a parte rostral dos núcleos olivares inferior e acessório medial. As aferências medulares constituem o trato espinoolivares, que ascende pelo funículo anterior da medula espinhal; ao atingir o bulbo, antes de sua terminação na metade caudal dos núcleos olivares acessórios dorsal e medial, cerca de 50% de suas fibras cruza para o lado oposto, de tal forma que cada COI recebe impulsos sensoriais medulares bilaterais⁽¹⁹²⁾.

O COI recebe, ainda, outras expressivas aferências. Os núcleos da rafe (dorsal e medial, segundo alguns autores)⁽¹⁹⁷⁾ enviam projeções serotoninérgicas (5-HTérgicas)⁽¹⁹⁸⁾ que terminam, no gato, na metade caudal dos núcleos olivares acessórios dorsal e medial^(199,200) e, no rato, no núcleo olivar acessório dorsal^(201,202); as evidências disponíveis sugerem que a serotonina (5-HT) exerce um efeito excitatório sobre as células olivares^(197,199,200). Projeções de neurônios da área parafascicular pré-rúbrica (junção mesodiencefálica medial) constituem a única inervação dopaminérgica (DAérgica) conhecida dos neurônios olivares^(198,203). Aferências noradrenérgicas (NAérgicas) para as três divisões do COI também já foram constatadas^(198,204); representam, aparentemente, projeções do *locus coeruleus*, exibindo uma ação presumivelmente inibitória⁽⁴¹⁾. Ainda mais importantes são as projeções inibitórias (GABA = ácido gama-aminobutírico) oriundas dos núcleos cerebelares profundos (núcleos denteado e interpósito = globoso + emboliforme, via pedúnculo cerebelar superior) e do núcleo vestibular lateral^(7,198,205).

As seguintes são outras fontes de projeção para o COI, requerendo ainda um estudo mais minucioso para sua confirmação, bem como para a definição de seu papel: núcleos grácil e cuneiforme, núcleo mesencefálico lateral, área pré-tectal, formação reticular (FR), camadas profundas dos colículos superiores, núcleo intersticial do fascículo longitudinal medial e região parassolitária ipsolateral⁽¹⁹⁸⁾.

O COI apresenta, basicamente, duas eferências, o trato olivoespinhal, que se localiza na superfície anterior da medula espinhal, na zona de transição entre seus funículos anterior e lateral, de significado obscuro⁽¹⁹²⁾ e a projeção olivocerebelar, de grande relevância^(7,192,193,198).

As fibras olivocerebelares, oriundas dos três componentes do COI, compreendem um importante contingente das fibras transversais do bulbo; constituem, juntamente com os axônios dos neurônios dos núcleos grácil e cuneiforme, em seu trajeto para o lemnisco medial, as fibras arqueadas internas⁽¹⁹³⁾. Após emergirem do COI, elas cruzam a linha média e adentram o cerebelo pelo pedúnculo cerebelar inferior contralateral, projetando-se sobre todas as partes do córtex cerebelar, onde fazem conexão monossináptica excitatória (GLU) com as células de Purkinje. Essa via será melhor detalhada em conjunto com as aferências cerebelares^(7,192,193,198,202).

2.2.2 Cerebelo

O cerebelo compõe, juntamente com o cérebro, o sistema nervoso supra-segmentar. Embriologicamente é derivado, assim como a ponte, do metencéfalo, uma das duas divisões do rombencéfalo (metencéfalo e mielencéfalo, a qual origina o bulbo). Encontra-se alojado na fossa posterior, dorsalmente à ponte e ao bulbo, estando separado do lobo occipital, no compartimento supratentorial, pela tenda do cerebelo. Está conectado aos três segmentos do tronco encefálico, quais sejam, mesencéfalo, ponte e bulbo, através, respectivamente, dos pedúnculos cerebelares superior, médio e inferior^(192,193).

Divide-se, anatomicamente, em uma estrutura ímpar, mediana, o vérmis, e duas massas laterais, os hemisférios cerebelares. Sua superfície é marcada por sulcos rasos, de direção predominantemente transversa, que demarcam as folhas cerebelares, e por sulcos mais profundos, as fissuras, que delimitam os vários lóbulos cerebelares, constituídos por várias folhas. A cada lóbulo vermiano correspondem dois lóbulos hemisféricos, de nomenclatura distinta. A divisão por lóbulos, conquanto anatomicamente atraente, carece de significado funcional e clínico e, por essa razão, não nos ateremos a ela. Considerando-se este aspecto, muito mais interessantes são as divisões do cerebelo baseadas em sua ontogênese e filogênese^(192,193).

A divisão ontogênica leva em consideração a ordem de aparecimento das fissuras cerebelares: a primeira a surgir é a fissura póstero-lateral, dividindo o cerebelo em duas partes, lobo floculonodular (o flóculo é um lóbulo vermiano e os dois nódulos dos hemisférios) e corpo do cerebelo; posteriormente, surge a segunda fissura, a fissura prima, que divide o corpo cerebelar em dois lobos, anterior e posterior (anterior ao lobo floculonodular)⁽¹⁹³⁾.

Por fim, a divisão filogenética, indubitavelmente a de maior importância. Sob esse aspecto o cerebelo pode ser dividido em três partes: arquicerebelo, constituído pelo lobo floculonodular, também conhecido como cerebelo vestibular, dadas suas conexões recíprocas e amplas com o sistema vestibular; paleocerebelo, também denominado cerebelo espinhal por suas conexões predominantemente com a medula espinhal, formado pelo lobo anterior e por dois lóbulos vermianos do lobo posterior, a

pirâmide e a úvula; e neocerebelo, a maior das divisões cerebelares, composto pelo restante (maior parte) do lobo posterior, também designado cerebelo cortical, considerando-se suas extensas conexões com o córtex cerebral^(192,193).

Procedendo-se a secções do cerebelo, verifica-se que ele é constituído por um grande centro de substância branca, o corpo medular, de onde irradiam-se numerosas lâminas de substância branca (lâminas brancas do cerebelo), que se encontram revestidas, externamente, por uma fina camada de substância cinzenta, o córtex cerebelar. Nas profundezas do corpo medular observam-se, de cada lado do plano mediano, quatro pares de massas cinzentas, os núcleos centrais do cerebelo, denominados, de medial para lateralmente: núcleo fastigial, núcleo globoso, núcleo emboliforme e núcleo denteado. Os núcleos globoso e emboliforme, funcionalmente relacionados, são freqüentemente englobados sob a designação de núcleo interpósito ou interposto (interposto entre o fastigial e o denteado), denominação esta derivada dos primatas não humanos e de outros mamíferos, nos quais eles se apresentam como uma única estrutura^(192,193).

O corpo medular é uma massa de substância branca uniforme, sendo contínua com os três pedúnculos e entre os hemisférios cerebelares. É constituída por fibras aferentes dirigidas ao córtex cerebelar (perdem a bainha de mielina ao chegarem ao córtex); axônios das células de Purkinje dirigidos aos núcleos centrais (ganham a bainha de mielina ao deixarem o córtex); fibras de associação, pouco numerosas, conectando as diferentes áreas corticais; e numerosas fibras comissurais, que interligam os hemisférios cerebelares, agrupadas em duas comissuras: póstero-inferior, próxima aos núcleos fastigiais e antero-superior^(192,193,206).

O córtex apresenta-se uniformemente organizado em toda a superfície cerebelar, estendendo-se sem interrupção através da linha média. É composto por três camadas, a citar: molecular, a mais externa; média ou de células de Purkinje; e granular, a mais interna^(192,193).

A camada média é formada por uma fileira de células de Purkinje, os mais importantes elementos cerebelares. Trata-se de células grandes, piriformes, com um citoplasma carregado de corpúsculos de Nissl (conjunto formado pelas cisternas do retículo endoplasmático rugoso, ribossomos livres e polirribossomos, apresentando-se, à microscopia óptica, como manchas basófilas), comumente dispostos de forma concêntrica e um núcleo vesicular claro contendo um nucléolo densamente corado. De

sua face voltada externamente, nascem, de uma haste única, dois ou três grandes dendritos primários, que se arborizam profusamente na camada molecular, à semelhança de um leque disposto perpendicularmente ao longo eixo das folhas. Seus ramos dendríticos primários e secundários são “lisos”, enquanto seus ramos terciários são espinhosos, caracterizados pela presença de espinhas dendríticas espessas e curtas. Os terminais excitatórios (GLUérgicos) das fibras trepadeiras fazem sinapse com os ramos lisos (primários e secundários) dessa arborização dendrítica, de tal forma que a estimulação isolada de uma fibra trepadeira excita uma única célula de Purkinje. De sua face oposta, voltada internamente, origina-se seu axônio, que atravessa a camada granular e penetra no corpo medular em seu trajeto para os núcleos centrais, sobre os quais exerce efeito inibitório (GABAérgico); ao longo desse percurso, envia colaterais recorrentes inibitórios (GABAérgicos) para as células de Golgi, localizadas na camada granular. De todas as células corticais, os axônios das células de Purkinje são os únicos a emergir do córtex e participar da composição do corpo medular; torna-se, pois, óbvio que todos os impulsos que adentram o córtex cerebelar devem finalmente convergir para as células de Purkinje de modo a alcançar as vias cerebelares eferentes^(7,192,193).

A camada molecular apresenta baixa densidade neuronal, sendo composta, principalmente, por arborizações dendríticas (além daquelas dos neurônios locais, também as das células de Purkinje e de Golgi) e fibras nervosas delgadas. É povoada por dois tipos de neurônios, as células em cesto, localizadas em seu 1/3 interno e células estreladas, situadas em seus 2/3 externos. As ramificações dendríticas de ambas estão confinadas à camada molecular, bem como os axônios das células estreladas, que estabelecem contato sináptico inibitório (GABAérgico) com as células de Purkinje. Já os axônios das células em cesto, dispostos perpendicularmente ao longo eixo das folhas, emitem uma série de colaterais em ângulo reto que se ramificam em torno das células de Purkinje, englobando-as à maneira de um cesto, podendo, inclusive, atingir a parte externa da camada granular. Dessa forma, o axônio da célula em cesto une várias células (cerca de dez) de Purkinje orientadas perpendicularmente ao longo eixo da folha. Além disso, uma única célula de Purkinje pode receber colaterais axônicos de várias células em cesto. Cumpre salientar que os terminais das células em cesto estabelecem sinapse apenas com o corpo e com a haste da arborização dendrítica das células de Purkinje, sinapse esta de natureza inibitória

(GABAérgica) e que, a despeito da sobreposição parcial das fibras trepadeiras e dos axônios das células em cesto em porções da árvore dendrítica das células de Purkinje, não há junções sinápticas entre elas. Não obstante, colaterais das fibras trepadeiras fazem sinapse excitatória (GLUérgica) não apenas com dendritos das células em cesto, mas também das células estreladas^(7,192,193). Dentre os axônios que contribuem para a composição dessa camada, destacam-se as fibras paralelas, que discutiremos logo a seguir.

A camada granular é o sítio cortical, de longe, mais densamente celularizado, sendo composta por dois tipos neuronais hipercromáticos, as células granulares e de Golgi, entremeados por espaços claros irregulares, acelulares, as “ilhas cerebelares”, que contêm os chamados glomérulos. As células granulares, as menores do corpo humano, apresentam quatro ou cinco dendritos curtos, que se arborizam em terminações digitiformes no interior dos glomérulos, onde recebem conexões sinápticas de duas fontes, como veremos a seguir. A região extraglomerular de sua arborização dendrítica, por sua vez, recebe aferências excitatórias (GLUérgicas) de colaterais das fibras trepadeiras. Os axônios das células granulares atravessam a camada média e ascendem até a camada molecular, onde se bifurcam em T, originando as fibras paralelas. Estas fibras, excitatórias (GLUérgicas), dispõem-se paralelamente ao longo eixo da folha, estabelecendo sinapse com os ramos dendríticos espinhosos das células de Purkinje dispostas ao longo desse eixo, bem como com os dendritos das células estreladas, em cesto e de Golgi. As células de Golgi localizam-se, predominantemente, na parte mais superficial da camada granular. Seus ramos dendríticos se estendem em todas as camadas corticais, concentrando-se, porém, na camada molecular, onde são interligados e excitados (GLU) pelas fibras paralelas, as principais aferências recebidas por essas células. Seu corpo celular recebe conexões sinápticas de colaterais das fibras trepadeiras, excitatórias (GLUérgicas), e de colaterais recorrentes das células de Purkinje, inibitórios (GABAérgicos). Mencionamos, anteriormente, apenas de passagem, os glomérulos cerebelares. Por sua relevância, no entanto, merecem um destaque especial. O glomérulo cerebelar é uma estrutura nodular com quatro componentes: roseta da fibra musgosa (GLUérgica, excitatória) e terminais axônicos das células de Golgi (GABAérgicos, inibitórios), compreendendo as estruturas pré-sinápticas e arborização dendrítica digitiforme das células granulares e superfície das células de Golgi com sua arborização dendrítica proximal, os componentes pós-

sinápticos da complexa estrutura sináptica que caracteriza o glomérulo. Seu centro é ocupado por uma roseta, uma dilatação lobulada fina localizada na terminação de uma fibra musgosa. De um lado de sua superfície, a roseta faz sinapse excitatória (GLUérgica) com a arborização dendrítica espinhosa de cerca de vinte células granulares e, do lado oposto, com o corpo e arborização dendrítica proximal da célula de Golgi. Os axônios dessas células, por sua vez, formam um verdadeiro plexo na superfície dendrítica das células granulares, inibindo-as (GABA)^(7,192,193).

Deve-se salientar que os principais neurônios corticais cerebelares são as células de Purkinje e granulares; os demais neurônios, isto é, células em cesto, de Golgi e estreladas, são meros interneurônios inibitórios.

As aferências cerebelares, cerca de três vezes mais numerosas que suas eferências⁽¹⁹²⁾, podem ser classificadas em três grupos: fibras trepadeiras, fibras musgosas e fibras não-trepadeiras/não-musgosas. A grande maioria penetra no cerebelo pelos pedúnculos cerebelares inferior e médio.

As fibras não-trepadeiras/não-musgosas são provenientes do *locus coeruleus* (noradrenérgicas), núcleos da rafe (5-HTérgicas) e, aparentemente, também do núcleo pedunculopontino – NPP (colinérgicas). Essas aferências, de pequena monta, transmitem impulsos modulatórios das estruturas de origem para os neurônios de todas as camadas do córtex cerebelar⁽⁷⁾.

As fibras trepadeiras ou olivocerebelares, originadas no COI, cruzam a linha média bulbar, penetram no cerebelo através de seu pedúnculo inferior (constituem o maior contingente axonal do corpo restiforme) e projetam-se sobre todas as partes do córtex cerebelar. São excitatórias e utilizam, como principal neurotransmissor, o GLU. A denominação **fibras trepadeiras** decorre do fato delas **ascenderem** e se **enrolarem** em torno da arborização dendrítica lisa, proximal, das células de Purkinje, seu destino primordial, onde fazem conexão monossináptica. Em seu trajeto intracerebelar, emitem colaterais excitatórios para os núcleos centrais do cerebelo e para as demais células do córtex cerebelar (granulares, de Golgi, em cesto e estreladas). Sua terminação cortical é extraordinariamente específica. No homem, os núcleos olivares acessórios dorsal e medial e a parte medial do núcleo olivar inferior (NOI) projetam-se para todas as regiões do vérmis, enquanto a parte lateral do NOI, seu maior componente, projeta-se para o hemisfério cerebelar. Por outro lado, as fibras trepadeiras originadas na parte dorsal do COI terminam na superfície superior do cerebelo, enquanto aquelas oriundas

de sua parte ventral são destinadas à superfície cerebelar inferior. As características de sua terminação cortical já foram pormenorizadamente descritas^(7,192,193,198,202).

Diferentemente das fibras trepadeiras, que apresentam origem em uma única estrutura e distribuição uniforme em todo o córtex cerebelar, independentemente de sua divisão filogenética, as fibras musgosas constituem aferências de várias estruturas, apresentando terminação sobre áreas corticais específicas. A designação **fibras musgosas** decorre do aspecto de suas terminações no embrião. Trata-se de fibras excitatórias GLUérgicas, tendo, como alvo primordial, as células granulares. Todavia, influenciam, indiretamente, as células de Golgi, em cesto, estreladas e de Purkinje através das fibras paralelas, os axônios das células granulares. Além disso, estabelecem contato sináptico excitatório direto também com a arborização dendrítica proximal das células de Golgi. Como já descrito, a estrutura cortical onde terminam é denominada glomérulo cerebelar^(7,192,193).

As fibras musgosas podem ser classificadas, conforme sua origem, em: vestibulocerebelares, espinocerebelares posterior e anterior, cuneocerebelares, trigeminocerebelares, pontocerebelares, reticulocerebelares e rubrocerebelares^(7,192,193).

O fascículo vestibulocerebelar contém fibras vestibulares primárias e secundárias. Estas, muito mais numerosas, se originam nos núcleos vestibulares inferior (principal contingente) e medial e apresentam projeção bilateral, enquanto aquelas constituem os prolongamentos centrais dos neurônios bipolares situados no gânglio vestibular de Scarpa, apresentando projeção exclusivamente ipsilateral. Os receptores da via vestibular, considerados como proprioceptivos, são as cristas dos canais semicirculares e as máculas do sáculo e utrículo, estruturas do ouvido interno. O fascículo vestibulocerebelar penetra no cerebelo pela parte medial do pedúnculo cerebelar inferior, denominado corpo justa-restiforme, e termina no córtex arquicerebelar (lobo floclonodular) e da úvula (lóbulo vermiano do paleocerebelo), que, em conjunto, constituem as “partes vestibulares” do cerebelo. Em seu trajeto intracerebelar, emite colaterais para o núcleo fastigial⁽¹⁹²⁾.

Os receptores das vias proprioceptivas inconscientes são os fusos neuromusculares e os órgãos neurotendinosos de Golgi. Essas vias, dirigidas ao cerebelo, podem se originar em quatro locais do sistema nervoso central, duas na medula espinhal, uma no bulbo e uma no mesencéfalo. O trato espinocerebelar posterior tem origem no núcleo dorsal ou torácico da medula espinhal, trafega pelo

funículo dorsolateral, transmite impulsos provenientes dos membros inferiores e atinge o cerebelo pelo pedúnculo cerebelar inferior ipsolateral. A via cuneocerebelar origina-se em neurônios do núcleo cuneiforme acessório do bulbo, cujos axônios, constituindo as fibras arqueadas externas dorsais, penetram no cerebelo também pelo pedúnculo cerebelar inferior ipsolateral; transmite impulsos oriundos dos membros superiores e do pescoço. O trato espinocerebelar anterior tem origem em neurônios localizados na base do corno dorsal e na substância cinzenta intermédia central da medula espinhal, transmitindo impulsos provenientes do tronco; seus axônios, após sua origem, cruzam para o lado oposto, transitam pelo funículo ventrolateral da medula, descruzam e penetram no cerebelo pelo pedúnculo cerebelar superior ipsolateral. Essas três vias terminam no córtex do paleocerebelo. Finalmente, a via trigeminocerebelar, originada no núcleo do trato mesencefálico do trigêmeo; conduz impulsos oriundos da face, penetra no cerebelo pelo pedúnculo cerebelar superior e termina nos núcleos denteado e interpósito^(7,192,193).

A via rubrocerebelar origina-se de neurônios do paleorrubro (área magnocelular do núcleo rubro), em conjunto com o trato rubro-espinhal. Seus axônios cruzam a linha média (decussação tegmental ventral) e, na parte superior da ponte, destacam-se do trato rubro-espinhal e penetram no cerebelo pelo pedúnculo cerebelar superior, terminando no núcleo interpósito^(7,192). Cumpre salientar, como veremos mais detalhadamente adiante, que o núcleo rubro recebe aferências de importantes áreas relacionadas ao controle motor, quais sejam: núcleos denteado e interpósito e córtex cerebral, especialmente o giro pré-central.

As fibras reticulocerebelares têm origem em três regiões da formação reticular: núcleos reticulares paramedianos bulbares, núcleo reticular lateral do bulbo e núcleo reticular tegmental da ponte. O contingente oriundo dos núcleos bulbares penetra no cerebelo pelo pedúnculo cerebelar inferior, enquanto aquele proveniente da ponte adentra o cerebelo pelo pedúnculo cerebelar médio. Essas fibras são diretas e terminam, primordialmente, no paleocerebelo. Lembremos que os núcleos reticulares recebem numerosas projeções do córtex cerebral, particularmente do córtex sensório-motor, hipotálamo, núcleos centrais do cerebelo, núcleo rubro (neorubro) e medula espinhal^(7,192,193).

As fibras pontocerebelares, também conhecidas como fibras transversais da ponte ou, simplesmente, como fibras pontinas, conduzem impulsos do córtex cerebral para o cerebelo, constituindo a maior fonte conhecida de fibras musgosas. Elas se originam nos núcleos pontinos, pequenos aglomerados de neurônios dispersos em toda a base da ponte, cruzam a linha média e penetram no cerebelo pelo pedúnculo cerebelar médio contralateral (braço da ponte), terminando preferencialmente no córtex do neocerebelo, mas também no do paleocerebelo. As fibras corticopontinas, principal contingente aferente dos núcleos pontinos, são ipsolaterais e provenientes de todo o córtex cerebral, mas, especialmente, das áreas motoras (primária, suplementar e pré-motora), somestésica primária, parietal posterior, área visual extra-estriatal e do giro do cíngulo; aferências do córtex auditivo também já foram descritas⁽⁷⁾. Conforme outros autores, as aferências corticais provêm, sobretudo, dos lobos frontal e temporal e, em menor extensão, dos lobos parietal e occipital^(192,193). Segundo esses mesmos autores, as fibras temporopontinas terminam nos núcleos pontinos da parte inferior da ponte, enquanto as fibras frontopontinas, naqueles de sua parte superior. Dessa forma, através da via corticopontocerebelar, o córtex cerebral envia projeções GLuéricas excitatórias para o córtex cerebelar contralateral.

Os impulsos aferentes, adentrando o córtex cerebelar, são primordialmente processados pelas células granulares e de Purkinje. Esse processamento sofre influência modulatória das fibras não-trepadeiras/não-musgosas e dos três interneurônios corticais inibitórios (GABAérgicos): células de Golgi, em cesto e estreladas. Uma vez completado o processamento pela complexa circuitaria cortical, os impulsos gerados convergem para as células de Purkinje, os únicos neurônios corticais contendo axônios a deixar o córtex cerebelar. Seus axônios trafegam pelo corpo medular e atingem os neurônios dos núcleos centrais do cerebelo, com os quais estabelecem sinapse inibitória (GABAérgica). Relevante é lembrar que esses núcleos, além de seu maior contingente aferente (aferências corticais inibitórias), recebem também outras projeções, os colaterais excitatórios (GLUérgicos) das fibras trepadeiras (os quatro núcleos centrais) e musgosas (fibras vestibulocerebelares, núcleo fastigial; via trigeminocerebelar: núcleos denteado e interpósito; e via rubrocerebelar, núcleo interpósito).

As projeções corticais (células de Purkinje) sobre os núcleos centrais se fazem, não ao acaso, mas respeitando certas divisões do córtex cerebelar. Mencionamos,

anteriormente, que a divisão mais apropriada, levando-se em conta sua significância funcional e clínica, é aquela baseada na filogênese. Essa divisão confere ao cerebelo uma organização transversal. Considerando-se esse parâmetro, as eferências do córtex arquicerebelar terminam no núcleo fastigial; as do córtex paleocerebelar, nos núcleos globoso e emboliforme (interpósito); e as do córtex neocerebelar, no núcleo denteado. Verificou-se, porém, que, conquanto acurada no que se refere à projeção das vias aferentes no córtex cerebelar, essa divisão mostrou-se substancialmente falha em relação à projeção das áreas corticais nos núcleos centrais. Para contemplar esse percalço, foi proposta uma outra divisão (baseada em meticolosos estudos sobre as conexões entre o córtex e os núcleos centrais), conferindo ao cerebelo uma organização longitudinal, constituída por três zonas: vermiana (medial), paravermiana (intermédia) e lateral. Observou-se, então, que a zona vermiana e o arquicerebelo projetam-se no núcleo fastigial; a zona paravermiana, nos núcleos globoso e emboliforme (interpósito); e a zona lateral, no núcleo denteado. Em resumo, as fibras aferentes se distribuem no córtex cerebelar obedecendo a divisão transversal (filogenética), enquanto as fibras eferentes o deixam respeitando a divisão longitudinal^(7,192,193).

O núcleo fastigial é o mais antigo dos núcleos centrais, sendo composto por neurônios de variados tamanhos, densamente agrupados. O núcleo globoso é constituído por neurônios multipolares grandes e pequenos. O núcleo emboliforme, estruturalmente mais semelhante ao núcleo denteado, está funcionalmente relacionado ao núcleo globoso, razão pela qual são freqüentemente agregados sob a designação de núcleo interpósito. O núcleo denteado é o maior dos núcleos centrais, constituindo a maior fonte de eferências cerebelares; é, macroscopicamente, semelhante ao núcleo olivar inferior, sendo povoado, predominantemente, por grandes neurônios multipolares com expressiva arborização dendrítica, entremeados por pequenas células estreladas. Apresenta duas regiões distintas: ventrolateral, maior e mais recente e dorsomedial, mais antiga⁽¹⁹²⁾.

Os axônios das células dos núcleos centrais constituem o grosso das eferências cerebelares. Essas fibras emergem do cerebelo através de seus pedúnculos superior (braço conjuntivo) ou inferior, dependendo do núcleo que as origina.

As projeções do núcleo fastigial podem ser diretas (originadas na parte rostral do núcleo) e cruzadas (oriundas de sua parte caudal) e se agrupam em duas vias de saída: fascículo uncinado (contém, principalmente, fibras cruzadas) e corpo justa-restiforme (contém, preponderantemente, fibras diretas)⁽¹⁹²⁾.

O fascículo uncinado tem um curso inicialmente cranial, forma um arco em torno da extremidade cerebelar do braço conjuntivo e toma, então, um curso caudal, para emergir do cerebelo por seu pedúnculo inferior. Atingindo o tronco encefálico, ele se divide em dois componentes. Seu componente ascendente, contendo fibras cruzadas, é de pouca expressão e termina, primariamente, nos núcleos ventral intermédio e ventral oral posterior (Vim/VOp) do tálamo, mas também no núcleo centro-mediano (via fastigiotalâmica). Já seu componente descendente, contendo fibras cruzadas (predominantes) e diretas, termina nos núcleos da formação reticular bulbar e pontina (via fastigiorreticular) e nos quatro núcleos vestibulares (via fastigiovestibular); cumpre salientar que os sítios de projeção das fibras diretas e cruzadas nos núcleos vestibulares são distintos, havendo apenas uma pequena sobreposição entre eles⁽¹⁹²⁾.

As eferências que cursam pelo corpo justa-restiforme, predominantemente diretas, constituem, basicamente, fibras fastigiovestibulares, projetando-se para os mesmos sítios vestibulares que o contingente direto do componente descendente do fascículo uncinado⁽¹⁹²⁾.

Alguns aspectos dessas projeções devem ser ressaltados: a. Nem todas as fibras cerebelovestibulares se originam do núcleo fastigial; parte delas é constituída por axônios das células de Purkinje do córtex vermiano anterior e da “parte vestibular” do cerebelo (lobo floculonodular e úvula); b. As “partes vestibulares” do cerebelo projetam-se, ipsolateralmente, para todos os núcleos vestibulares, embora sua projeção para o núcleo lateral seja escassa; c. As fibras fastigiovestibulares são excitatórias (GLUérgicas) e apresentam projeção bilateral para os quatro núcleos vestibulares; d. As projeções do córtex vermiano anterior são inibitórias (GABAérgicas), diretas, organizadas somatotopicamente e terminam exclusivamente nos núcleos vestibulares lateral e inferior; e. Há uma relação somatotópica bem definida entre o córtex da zona vermiana, núcleo fastigial, fibras fastigiovestibulares, núcleo vestibular lateral (sítio de origem do trato vestibuloespinal), trato vestibuloespinal e segmentos medulares, todos ipsolaterais; e f. As vias fastigiovestibular e fastigiorreticular são parcialmente

mescladas, tanto no corpo justa-restiforme quanto no fascículo uncinado, razão pela qual são designadas, em conjunto, como trato fastigiobulbar^(192,206).

Embora o pedúnculo cerebelar inferior seja a via de saída predominante das projeções fastigiais, um contingente menor dessas fibras, não-cruzado (direto), deixa o cerebelo pelo braço conjuntivo e separa-se em dois feixes: o feixe ascendente termina nos núcleos reticulares do tegmento mesencefálico ipsolateral e o descendente, nos núcleos reticulares paramedianos bulbares e tegmental pontino ipsolaterais⁽²⁰⁶⁾.

As eferências do núcleo interpósito deixam o cerebelo pelo pedúnculo cerebelar superior, sofrem uma decussação quase completa (decussação do pedúnculo cerebelar superior) e terminam, fundamentalmente, na região magnocelular do núcleo rubro (paleorubro) contralateral (via interpositopaleorrúbrica), de onde se origina o trato rubroespinhal. Essa via é somatotopicamente organizada: a parte rostral do núcleo interpósito projeta-se nas áreas ventrolateral e ventral do núcleo rubro, território de representação dos membros posteriores (inferiores) e a parte caudal do núcleo interpósito projeta-se nas áreas dorsomedial e dorsal do núcleo rubro, território de representação dos membros anteriores (superiores). Um contingente bem menos expressivo de eferências do núcleo interpósito termina nos núcleos Vim e VOp contralaterais, constituindo a via interpositotalâmica^(192,206).

Também as eferências do núcleo denteado, quase totalmente cruzadas (decussação do pedúnculo cerebelar superior), cursam pelo braço conjuntivo. A maior parte dessas fibras passa lateralmente ao núcleo rubro do lado oposto e termina nos núcleos Vim e VOp do tálamo contralateral (via dentotalâmica). Desses núcleos partem as radiações talâmicas que projetam para o córtex somestésico (apenas as eferências de Vim) e motor (eferências de Vim e VOp) primários, áreas essas que originam o trato corticoespinhal. Outras fibras terminam na região parvocelular do núcleo rubro (neorubro) contralateral (via dentoneorrúbrica), sítio de origem das vias rubroolivar e rubrorreticuloespinhal. Um número ainda menor projeta-se no complexo nuclear oculomotor contralateral, especialmente nos neurônios que inervam o músculo reto superior do lado oposto, visto que esse músculo recebe inervação cruzada (via dentooculomotora)^(192,193,206).

As projeções dos núcleos denteado e interpósito às quais anteriormente nos referimos são constituídas por fibras ascendentes cruzadas. Esses núcleos, entretanto,

apresentam, também, projeções descendentes cruzadas, que terminam no COI (via cerebeloolivar) e núcleos reticulares paramedianos bulbares e tegmental pontino contralaterais (via cerebelorreticular)^(192,206).

Aparentemente, o principal alvo das projeções cerebelorreticulares, independentemente de sua origem, é o núcleo reticular gigantocelular, integrante do complexo de núcleos reticulares paramedianos bulbares⁽²⁰⁷⁾.

Excetuando-se a via cerebeloolivar (sem passagem pelo núcleo rubro) e a parte da via cerebelo-vestibular originada diretamente do córtex vermiano anterior, que são inibitórias (GABAérgica), as demais eferências cerebelares são excitatórias, usando, como neurotransmissor, o GLU⁽⁷⁾.

2.2.3 Núcleo rubro

O núcleo rubro, considerado como integrante da formação reticular mesencefálica, é assim denominado em virtude de sua tonalidade rósea nas preparações a fresco, a qual se deve à sua rica vascularização e à presença de um pigmento contendo ferro em muitas de suas células. Mede cerca de 5mm de diâmetro e está localizado na região paramediana do tegmento mesencefálico, dorsomedialmente à substância negra. Estende-se da região caudal do diencéfalo à borda inferior do colículo superior. Embora em cortes transversais do encéfalo apareça como uma seção circular com aspecto puntiforme, sua forma é, na verdade, oblonga. É percorrido, em direções variadas, por diversos feixes de fibras mielínicas, especialmente por aqueles do braço conjuntivo, fascículo retroflexo e oculomotores e é isso o que lhe confere o mencionado aspecto reticular ou puntiforme. Em sua extremidade caudal, é abordado pelas fibras eferentes do pedúnculo cerebelar superior contralateral, as quais o envolvem completamente, como a uma cápsula, à medida que ascendem para terminar em suas várias partes ou no tálamo^(192,193,206).

O núcleo rubro é povoado, predominantemente, por neurônios multipolares grandes e pequenos. As células grandes se concentram em seus 2/3 caudais, constituindo sua região magnocelular, filogeneticamente mais antiga e, por isso, denominada paleorubro. Já as células pequenas estão concentradas em sua região parvocelular, localizada em seu 1/3 cranial, conhecida como neo-rubro, embora sejam encontradas também no paleorubro. A proporção dessas duas divisões do núcleo rubro difere nos vários grupos de mamíferos, sendo o paleorubro predominante nos

mamíferos inferiores e o neo-rubro, nos mamíferos superiores, particularmente nos primatas. Nos macacos, a divisão magnocelular e o córtex motor primário comportam-se de maneira similar. No homem, porém, a divisão magnocelular é rudimentar e seu papel parece ter sido suplantado pelo córtex motor. Praticamente quase todas as células do núcleo rubro humano pertencem à divisão parvocelular^(7,192,193,206).

As aferências rubras provêm de duas fontes principais: córtex cerebral e núcleos centrais do cerebelo, sendo ambas excitatórias (GLUérgicas)⁽⁷⁾.

Noventa por cento das projeções ascendentes do núcleo interpósito (90%), integrante do paleocerebelo, terminam no paleorrubro contralateral (via interpositopaleorrúbrica), após a decussação do braço conjuntivo, de forma somatotopicamente organizada: o interpósito rostral projeta-se no paleorrubro ventrolateral e ventral (área de representação dos membros posteriores ou inferiores) e o interpósito caudal, no paleorrubro dorsomedial e dorsal (área de representação dos membros anteriores ou superiores). Em contrapartida, apenas uma percentagem inferior a 50% das projeções ascendentes do núcleo denteado, de curso cerebelorrúbico idêntico ao das eferências do núcleo interpósito, termina no núcleo rubro, mais especificamente no neo-rubro (via dentoneorrúbrica)⁽¹⁹²⁾.

As projeções corticopaleorrúbricas, oriundas predominantemente do córtex motor primário, são ipsolaterais, monossinápticas e somatotopicamente organizadas: as fibras originadas na área motora cortical do membro superior (anterior) projetam-se na região dorsal do núcleo rubro, enquanto as fibras originadas na área cortical motora do membro inferior (posterior) terminam em sua região ventral. As projeções corticoneorrúbricas, por sua vez, embora similarmente ipsolaterais e monossinápticas, originam-se de diferentes áreas corticais, a citar: área motora suplementar, área somestésica primária e áreas frontais adjacentes mais rostrais⁽¹⁸⁸⁾.

Aparentemente, as projeções do paleorrubro são exclusivamente descendentes, constituindo o trato rubroespinal, que se origina de neurônios tanto grandes quanto pequenos dessa região. Logo após sua emergência rubral, ele cruza para o lado oposto (decussação tegmental ventral), estendendo-se até os segmentos lombossacrais da medula espinal^(7,192,193,206).

Dois importantes feixes de fibras destacam-se do trato rubroespinal em seu trajeto descendente cruzado: o feixe rubrocerebelar, que termina no núcleo interpósito

via pedúnculo cerebelar superior e o trato rubrobulbar, que se projeta no núcleo reticular lateral do bulbo e no núcleo motor do nervo facial^(192,193,206).

O neo-rubro, por sua vez, apresenta projeções ascendentes e descendentes, ambas diretas (não cruzadas). Aquelas constituem a via neorrubrotalâmica, terminando nos núcleos Vim e VOp do tálamo e estas, as vias neorrubroolivares (trato tegmental central) e neorrubrorreticular, que terminam, respectivamente, na lâmina dorsal do núcleo olivar inferior e nos núcleos reticulares que originam o trato reticuloespinal^(192,193,206).

À semelhança de suas aferências, as eferências rubras são também excitatórias (glúrgicas).

2.2.4 Vias extrapiramidais

Para concluir a revisão do sistema olivocerebelorrúbico, resta-nos, ainda, abordar suas eferências para a medula espinhal, através das quais ele influencia a atividade dos motoneurônios inferiores. A influência desse sistema sobre os motoneurônios superiores (sítio de origem do trato corticoespinal) através da via cerebelotalamocortical (com ou sem estação sináptica intermediária no núcleo rubro), bem mais conhecida e abordada parcialmente no tópico destinado aos gânglios da base, não será aqui discutida.

2.2.4.1 Trato rubroespinal

O trato rubroespinal é constituído pelos axônios de células multipolares grandes e pequenas da divisão magnocelular do núcleo rubro (paleorrubro), do qual emergem por sua borda medial. Logo após sua emergência, suas fibras cruzam a rafe mediana, constituindo a decussação tegmental ventral. Em seu trajeto descendente, atravessa a ponte (emite feixes colaterais para o núcleo interpósito via braço conjuntivo), o bulbo (emite colaterais para o núcleo reticular lateral e núcleo motor do facial) e atinge a medula espinhal, onde ocupa o funículo dorsolateral, anteriormente ao trato corticoespinal lateral, com cujas fibras (as mais anteriores) as suas (as mais posteriores) estão parcialmente mescladas. Cursa por todos os segmentos medulares; seu contingente destinado aos segmentos cervicais, porém, é o mais expressivo e equivale, em número de fibras, àquele destinado a todos os demais segmentos medulares. Uma vez no segmento apropriado, suas fibras penetram na região lateral

da substância cinzenta e se irradiam, em leque, para a metade lateral da lâmina V, lâmina VI e partes posterior e central da lâmina VII de Rexed, onde terminam fazendo sinapse axodendrítica ou axossomática com interneurônios excitatórios e inibitórios locais, os quais, através de uma rede polissináptica, transmitem os impulsos excitatórios (GLUérgicos) gerados no paleorrubro para os motoneurônios alfa ou gama; no último caso, os motoneurônios alfa seriam indiretamente estimulados via alça reflexa^(192,206,208).

O trato rubroespinal é somatotopicamente organizado. Assim, as fibras oriundas das áreas dorsal e dorsomedial do paleorrubro, recipientes das projeções corticopaleorrúbricas e interpositopaleorrúbricas (interpósito caudal) originadas na área de representação motora do membro superior (anterior), terminam nos segmentos cervicais da medula espinhal; fibras oriundas das áreas ventral e ventrolateral do paleorrubro, recipientes das projeções corticopaleorrúbricas e interpositopaleorrúbricas (interpósito rostral) originadas na área de representação motora do membro inferior (posterior), terminam nos segmentos lombossacrais e as fibras originadas em regiões intermediárias do paleorrubro projetam-se nos segmentos torácicos^(192,206,208).

Estudos experimentais demonstraram que a estimulação do paleorrubro provoca a contração de uma ou ambas as extremidades contralaterais, dependendo da região nuclear estimulada, e que essa reação é mediada pelo trato rubroespinal. Sendo o estímulo aplicado durante a locomoção, ocorre um aumento da atividade muscular flexora durante a fase de balanceio. Em gatos descerebrados, utilizando-se o registro com microeletrodo, observou-se a excitação de motoneurônios alfa flexores e inibição dos motoneurônios alfa extensores contralateralmente à estimulação paleorrúbrica. Esses achados, em conjunto, sugerem que a mais importante função do trato rubroespinal é o controle do tônus da musculatura flexora^(192,206). Além disso, nos primatas não humanos e outros mamíferos, juntamente com o trato corticoespinal, atua no controle da motricidade voluntária dos músculos distais das extremidades⁽¹⁹³⁾.

A importância do trato rubroespinal no homem é ainda uma questão polêmica, sem uma solução satisfatória. Já comentamos que o núcleo rubro humano é quase que inteiramente povoado por células pequenas, sendo sua divisão magnocelular apenas rudimentar e que o trato rubroespinal é composto por axônios tanto de células

grandes como pequenas. Assim, considerando-se a escassez de células rubrais grandes, seria de se esperar que, no homem, esse trato fosse constituído quase que exclusivamente por axônios de células rubrais pequenas. Por um longo tempo perdurou a idéia que apenas os axônios das células grandes eram longos, atingindo os segmentos mais caudais da medula. De fato, no homem, até o momento, fibras rubroespinhais não puderam ser identificadas abaixo dos segmentos torácicos da medula. A somatória dessas informações levou ao gradual desenvolvimento da crença que, na espécie humana, o trato rubroespinhal tem importância negligenciável. Verificou-se, entretanto, que também os axônios das células rubrais pequenas estendem-se até os segmentos medulares caudais. Além disso, a presença e importância do trato rubroespinhal estão bem estabelecidas em primatas não humanos, os quais, comparados aos demais mamíferos, apresentam o núcleo rubro com a divisão magnocelular relativamente pequena. Sabe-se que os axônios das células pequenas apresentam menor calibre e mielinização que os das células grandes, o que pode em muito dificultar sua detecção e explicar a não observação de fibras rubroespinhais abaixo dos segmentos medulares torácicos no homem. Em síntese, o mais provável é a existência, de importância não negligenciável, do trato rubroespinhal na espécie humana^(7,192,206).

2.2.4.2 Trato vestibuloespinhal

Os núcleos vestibulares são em número de quatro, quais sejam: medial, lateral, superior e inferior. Todos estão localizados no território pontino do assoalho do 4º ventrículo; os núcleos medial e inferior, adicionalmente, estendem-se caudalmente até o território bulbar dessa estrutura. Suas principais aferências são constituídas pelos prolongamentos centrais dos neurônios bipolares do gânglio vestibular de Scarpa (componente vestibular do nervo vestibulococlear) e pelas fibras cerebelovestibulares (cursam pelo pedúnculo cerebelar inferior), oriundas dos neurônios do núcleo fastigial (GLUérgicas) e das células de Purkinje do córtex vermiano anterior e das “partes vestibulares” do cerebelo (GABAérgicas). Os núcleos vestibulares também apresentam eferências bastante expressivas, destacando-se: via vestibulotalâmica, que termina no núcleo Vim; fascículo vestibulocerebelar (trafega pelo corpo justa-restiforme), excitatório

(GLUérgico), que origina-se nos núcleos vestibulares inferior (principalmente) e medial e projeta-se no córtex do arquicerebelo e úvula, emitindo colaterais para o núcleo fastigial; via vestibuloolivar, inibitória (GABAérgica), oriunda do núcleo vestibular lateral; fascículo longitudinal medial, que interconecta os núcleos vestibulares e os núcleos motores dos nervos cranianos, de cujo feixe as fibras vestibulares constituem o maior contingente; e trato vestibuloespinal^(7,192,193,198,205,206,208).

O trato vestibuloespinal origina-se do núcleo vestibular lateral, localizado na parte lateral da área vestibular (região ocupada pelos núcleos vestibulares), próximo à entrada da raiz do nervo vestibular na ponte. Esse núcleo é constituído, predominantemente, por células gigantes multipolares, a enorme maioria delas enviando axônios para compor o trato vestibuloespinal. Esse trato é direto, cursa pela parte anterior do funículo lateral (nível cervical) e pelo funículo anterior (nível lombossacral) e se estende por todos os segmentos da medula espinal, embora a maioria de suas fibras seja destinada aos segmentos cervicais e lombossacrais. As fibras vestibuloespinhais adentram a substância cinzenta medular, onde terminam fazendo sinapse axodendrítica (principalmente) ou axossomática com células da lâmina VIII e partes medial e central da lâmina VII de Rexed, muito provavelmente interneurônios, haja vista que, à semelhança das fibras rubroespinhais, as fibras vestibuloespinhais também parecem não fazer contato sináptico direto com os motoneurônios medulares, excetuando-se nos segmentos torácicos^(192,206).

O trato vestibuloespinal apresenta-se somatotopicamente organizado. Assim, a região ventrorrostral do núcleo vestibular lateral projeta-se para os segmentos medulares cervicais; a região dorsocaudal, para os segmentos lombossacrais; e a região intermediária entre as duas anteriores, para os segmentos torácicos⁽¹⁹²⁾.

Estudos experimentais demonstraram que a estimulação do núcleo vestibular lateral provoca aumento do tônus da musculatura extensora de uma ou ambas as extremidades ipsolaterais, dependendo da região nuclear estimulada. Quando a estimulação é realizada no transcurso da marcha, observa-se um aumento da atividade da musculatura extensora durante a fase postural do passo. Através do registro celular medular com microeletrodo, foi possível verificar excitação dos motoneurônios alfa extensores, mas não flexores, ipsolateralmente ao núcleo vestibular lateral estimulado. Em animais descerebrados, notou-se que a interrupção do trato vestibuloespinal na medula ou a lesão do núcleo vestibular lateral produz significativa redução da rigidez.

Em resumo, conclui-se que o trato vestibuloespinal exerce importante influência facilitadora sobre o tônus da musculatura extensora ipsolateral, o que é de grande importância para a manutenção da postura e equilíbrio^(192,193).

2.2.4.3 Trato reticuloespinal

A formação reticular (FR), uma das mais antigas regiões encefálicas, é composta por núcleos, ora mais, ora menos definidos, separados por uma rede de fibras nervosas dispostas em direções as mais variadas. Conquanto, tipicamente, uma estrutura do tronco encefálico, ela se estende, cranialmente, ao diencéfalo e, caudalmente, aos níveis mais altos da medula cervical. Seus núcleos são formados por neurônios morfológica (forma e dimensões) e neuroquimicamente (neurotransmissor) diversos⁽¹⁹³⁾.

A FR mantém conexões amplas e recíprocas com a medula espinal, cérebro e cerebelo; adicionalmente, recebe impulsos que adentram o sistema nervoso central via nervos cranianos.

Recordemos, de maneira resumida, suas principais aferências e eferências.

a. Aferências:

- Medula espinal: a FR recebe colaterais das vias ascendentes originadas na medula espinal que se dirigem ao tálamo (vias lemniscais) e terminações do trato espinoreticular, o qual, juntamente com as fibras oriundas dos núcleos dos nervos cranianos sensitivos, constituem as vias extralemniscais.
- Cérebro: a FR recebe aferências bilaterais (certo predomínio contralateral) de todo o córtex cerebral (terminam, predominantemente, no núcleo reticular pontino oral, parte rostral do núcleo reticular pontino caudal e no núcleo gigantocelular), sobretudo das áreas sensório-motora e pré-motora, e do hipotálamo.
- Cerebelo: o núcleo fastigial envia eferências bilaterais (principalmente cruzadas) e diretas para os núcleos reticulares (via fastigiorreticular) através, respectivamente, do fascículo uncinado e braço conjuntivo^(192,206); projeções cruzadas são também enviadas pelos núcleos denteado e interpósito, via

braço conjuntivo; finalmente, o núcleo denteado envia eferências cruzadas indiretas para os núcleos reticulares através de sua conexão com o neorubro contralateral (via dentoneorrubrorreticular)^(192,193,206). Aparentemente, o principal alvo das projeções cerebelorreticulares, independentemente de sua origem, é o núcleo reticular gigantocelular⁽²⁰⁷⁾.

- Núcleo pedunculopontino (NPP): a FR bulbar, em especial o núcleo gigantocelular, recebe um significativo contingente de fibras colinérgicas descendentes do NPP⁽²⁰⁹⁾.
- Colículo superior: recebe suas principais aferências da retina, via trato óptico, e do córtex occipital, via radiações ópticas; suas principais projeções são para a medula cervical (trato tectoespinal) e FR⁽¹⁹³⁾.

b. Eferências:

- Medula espinhal: trato reticuloespinal.
- Cérebro: a FR projeta fibras para todo o córtex cerebral, com (via talâmica) ou sem (via extratalâmica) sinapse intermediária nos núcleos intralaminares do tálamo; tal projeção desempenha um importante papel na ativação cortical.
- Cerebelo: as fibras reticulocerebelares são diretas, terminam, primordialmente, no córtex paleocerebelar (emitem colaterais para os núcleos centrais do cerebelo em seu trajeto intracerebelar) e têm origem em três principais regiões da FR: núcleos reticulares paramedianos bulbares, lateral do bulbo e tegmental pontino; enquanto as fibras oriundas deste penetram no cerebelo pelo braço da ponte, as oriundas daqueles o atingem pelo pedúnculo cerebelar inferior^(7,192,193).

Dois tratos reticuloespinhais podem ser discernidos, apresentando origem, trajeto, terminação e função distintos, razões pelas quais serão estudados em separado. Diferentemente dos dois tratos extrapiramidais anteriormente descritos, esses tratos carecem de organização somatotópica.

O trato reticuloespinal pontino, anterior ou medial se origina do núcleo reticular tegmental da ponte, localizado na região medial do tegmento pontino. Esse núcleo tem duas partes: oral e caudal. A parte caudal (núcleo reticular pontino caudal) é povoada

por células gigantes, além de outros tipos celulares menores e estende-se da região inferior da ponte até o nível do núcleo motor do trigêmeo. A parte oral (núcleo reticular pontino oral), por sua vez, estende-se, cranialmente, até a FR mesencefálica basal, apenas sua região mais inferior sendo povoada por células gigantes. As fibras reticuloespinhais pontinas, mais numerosas que as bulbares, originam-se de células de todas as regiões do núcleo caudal, mas somente das células da região caudal do núcleo oral; são, em sua maioria, ipsolaterais (algumas cruzam para o lado oposto, via comissura branca anterior, antes de sua terminação) e estendem-se por toda a medula espinhal, transitando pela parte medial do funículo anterior. Terminam fazendo sinapse axodendrítica ou axossomática com interneurônios localizados na lâmina VIII e parte adjacente da lâmina VII de Rexed (similarmente aos tratos vestibuloespinhal e tectoespinhal), através dos quais exercem um efeito facilitador sobre os motoneurônios medulares^(192,206).

O trato reticuloespinhal bulbar ou lateral origina-se no núcleo reticular gigantocelular, localizado na região medial rostral do bulbo. Embora caracterizado por suas células gigantes, esse núcleo é também composto por células médias e pequenas e os axônios de todas elas, de diâmetros distintos, contribuem para a formação do trato reticuloespinhal bulbar, não obstante o nítido predomínio dos axônios das células gigantes. Suas fibras estendem-se por toda a medula espinhal, localizadas na parte anterior do funículo lateral, e terminam fazendo sinapse axodendrítica ou axossomática com interneurônios de tamanhos variados das lâminas VII (principalmente em sua parte central) e IX de Rexed (também nessas lâminas terminam as fibras do trato corticoespinhal), através dos quais exercem efeito inibitório sobre os motoneurônios medulares. Embora predominantemente ipsolateral, esse trato apresenta um significativo contingente cruzado, de tal modo que cada núcleo gigantocelular exerce um efeito distintamente bilateral sobre a medula espinhal^(192,206,209).

Os tratos reticuloespinhal pontino e bulbar exercem, respectivamente, influência excitatória e inibitória sobre o tônus muscular e motricidade voluntária e automática da musculatura axial e apendicular proximal. Além disso, graças às suas conexões com a área pré-motora, eles determinam o grau de contração adequado desses músculos, de modo a colocar o corpo em uma postura básica, necessária à execução de movimentos delicados pela musculatura distal das extremidades, controlada pelo trato corticoespinhal e, secundariamente, pelo trato rubroespinhal. Finalmente, promovendo

a conexão dos centros locomotores mesencefálico e lombar, os tratos reticuloespinhais podem estar envolvidos também no controle da marcha^(192,193).

2.3 Características eletrofisiológicas do complexo olivar inferior (COI)

Para que um grupo de neurônios funcione como um oscilador ou marca-passo, duas propriedades são imprescindíveis: ritmicidade e sincronismo. A ritmicidade pode ser espontânea, como a apresentada pelas células do COI, ou latente (ativada por algum processo patológico que determine sua desaferentação), como a das células dos núcleos ventral intermédio e ventral oral posterior do tálamo. Outros grupos neuronais no sistema nervoso central podem apresentar atividade oscilatória, quais sejam: globo pálido interno (GPi), medula espinhal, córtex sensitivo-motor, núcleos da rafe e núcleos reticulares^(1,195).

Os neurônios do COI são dotados dessas duas propriedades que caracterizam os osciladores centrais.

Quanto à ritmicidade, as células olivares, *in vivo*, disparam, espontaneamente, com uma frequência de 4 a 12Hz^(1,44,195,205,210). Aparentemente, essa propriedade é decorrente do conjunto específico de canais iônicos presente nessas células. Além dos condutores usuais ao sódio e potássio, que são voltagem-sensíveis e estão envolvidos na geração dos potenciais de ação⁽¹⁹⁶⁾, elas possuem condutores de cálcio na membrana dendrítica, que são ativados pela despolarização; condutores de potássio cálcio-dependentes, que podem ser ativados pelo influxo de cálcio; e condutores de cálcio na membrana somática (corpo neuronal), que se encontram inativados no potencial de repouso normal, mas “desinativados” (isto é, prontos para responder às mudanças de voltagem, mas não realmente abertos) quando a célula está hiperpolarizada^(44,105,196). Dois tipos de canais de cálcio são encontrados na membrana plasmática neuronal, de alta e baixa voltagem; acredita-se que a modalidade presente nos neurônios olivares com propriedade oscilatória seja a de baixa voltagem⁽⁷¹⁾. Esse conjunto de canais atua de forma conjugada. Assim, quando um potencial de ação é iniciado, a despolarização do corpo celular propaga-se para os dendritos, onde ela ativa os condutores de cálcio locais. O influxo decorrente de cálcio ativa os condutores de potássio cálcio-dependentes, resultando em uma hiperpolarização celular intensa, poderosa e de longa duração, a qual “desinativa” os condutores somáticos de cálcio.

À medida que a hiperpolarização somática decai, os condutores somáticos do cálcio são ativados e o conseqüente influxo desse cátion despolariza novamente a célula, produzindo um pico de cálcio de baixa voltagem, o qual desencadeia novo potencial de ação ou explosão de potenciais de ação. Trata-se do mecanismo de inibição-excitação rebote. Esse processo se auto-perpetua de forma rítmica, gerando a oscilação olivar (ritmicidade)^(44,105,196).

A atividade oscilatória em neurônios individuais seria, provavelmente, de pouca conseqüência, não fosse pelo fato de que as oscilações podem ocorrer sincronamente em uma grande população de células, produzindo um efeito muito mais pronunciado no sistema motor do que se o mesmo número de células disparasse assincronamente⁽¹⁹⁶⁾. Esse disparo sincronizado redundaria em um potente impulso nervoso capaz de recrutar um número significativo de unidades motoras, manifestando-se, clinicamente, como tremor⁽¹⁹¹⁾.

Os mecanismos subjacentes à propriedade oscilatória das células olivares já foram esclarecidos. Resta-nos, pois, desvendar o substrato morfoeletrofisiológico da sincronização. Aparentemente, duas características são essenciais para sua ocorrência, ambas presentes no COI: acoplamento eletrônico e redes neurais que permitam a inibição e excitação recorrentes^(1,195,196). O acoplamento eletrônico entre as células olivares foi pioneiramente descrito por Llinas et al⁽²¹¹⁾. Conforme verificado pelo mesmo grupo, seu substrato morfológico seriam as junções tipo *gap* presentes nas espinhas dendríticas neuronais, participantes das sinapses dendrodendríticas^(211,212). Descobriu-se, logo após, que essas junções intercelulares abundam na metade caudal dos núcleos olivares acessórios dorsal e medial⁽²¹³⁾. Além disso, é sabido que, dentre todas, as sinapses dendrodendríticas, de longe as mais prevalentes no COI, são as mais eficazes em desencadear a despolarização neuronal^(1,195,196). Finalmente, cumpre salientar que as junções tipo *gap* das sinapses dendrodendríticas são supostamente controladas por receptores GABA^(46,211) e que essa região do COI recebe rica inervação GABAérgica dos núcleos centrais do cerebelo e do núcleo vestibular lateral, inibitória^(7,198,205), e 5-HTérgica, proveniente dos núcleos da rafe, presumivelmente excitatória^(197-200,214).

O COI, como vimos, à semelhança de outros grupos neuronais do sistema nervoso central, apresenta atividade oscilatória espontânea, razão pela qual é considerado um oscilador fisiológico^(1,195). Em certas circunstâncias experimentais (modelos animais de tremor, que veremos posteriormente) e, aparentemente, no tremor

essencial (TE), porém, o COI tem sido imputado como o oscilador patológico responsável pela tremogênese. Assim, a questão óbvia que aflora é: quais os fatores determinantes da conversão do COI, um oscilador fisiológico, em um oscilador patológico? Qual de suas propriedades necessitaria ser alterada para possibilitar essa transformação? A ritmicidade, a sincronização ou ambas?

Na presente revisão nos deparamos com alguns achados que podem lançar alguma luz a essas questões.

Em ratos e gatos, o etanol, diazepam e outros agonistas GABAérgicos suprimem o tremor induzido pela harmalina – TIH (modelo experimental de TE) sem praticamente alterar a ritmicidade olivar, sugerindo que o principal mecanismo pelo qual essas drogas abolem o tremor é o desacoplamento das células olivares⁽²⁰⁵⁾.

A conexina 36 é uma importante proteína constituinte das junções tipo *gap* neuronal, sendo essencial para o seu adequado desempenho no acoplamento eletrônico entre as células nervosas. Verificou-se, em um estudo *in vitro* de fatias do tronco cerebral de camundongos selvagens e de uma linhagem de camundongos com deleção do gene da conexina 36, que os neurônios do COI de ambos apresentavam ritmicidade similar; o sincronismo, contudo, era normal naqueles e fraco ou praticamente ausente nestes, nos quais o acoplamento eletrônico era acentuadamente deficiente. Esses achados indicam que o acoplamento eletrônico é importante para o sincronismo, mas não para a ritmicidade neuronal e fortalecem a idéia que as duas propriedades essenciais dos osciladores são independentes e sujeitas a interferência por fatores distintos⁽²¹⁵⁾.

As propriedades scilatórias das células olivares de cobaias foram também estudadas *in vitro*, em fatias de tronco cerebral. Verificou-se, nessa preparação, que os neurônios olivares tendiam a disparar, preferentemente, em duas frequências: 3-6Hz, quando ativamente despolarizados e 9-12Hz, quando ativamente hiperpolarizados. Essas oscilações persistiam na presença da tetrodotoxina, uma neurotoxina bloqueadora dos canais de sódio, e eram inibidas por bloqueadores da condutância ao cálcio ou pela remoção do cálcio da solução de banho (solução na qual as células de cultura são mantidas), confirmando que a condutância ao cálcio, e não ao sódio, está envolvida na atividade oscilatória (ritmicidade). Observou-se também que a oscilação

desse conjunto neuronal podia ser bloqueada pela adição de noradrenalina e acentuada pela adição de serotonina à solução de banho⁽²¹⁶⁾.

Seria de se esperar, pois, que as drogas bloqueadoras dos canais de cálcio (verapamil, nifedipina, nimodipina, nicardipina e flunarizina) fossem extremamente eficazes em aliviar o TE. Todavia, não foi o que se constatou nos diversos ensaios clínicos utilizando esses fármacos⁽⁹⁵⁻¹⁰¹⁾.

Tudo considerado, uma ponderação interessante seria que, como as células olivares já oscilam espontaneamente com uma frequência de 4 a 12Hz, graças às suas propriedades de membrana especiais, elas não necessitariam de facilitação adicional da despolarização para manter a oscilação. Mais importante para convertê-las em osciladores patológicos seria, provavelmente, a facilitação do processo de sincronização, que tem como sítio as junções tipo *gap* nas espinhas dendríticas das sinapses dendrodendríticas.

Conforme já proposto, o incremento do sincronismo olivar poderia ser resultado da atuação de um ou mais dos seguintes fatores: a. Alteração das propriedades da rede olivar, como o aumento das conexões dendrodendríticas e/ou das junções tipo *gap*; e b. Alteração da modulação da rede olivar, como redução da atividade GABAérgica ou acentuação da atividade 5-HTérgica. Aumento da ritmicidade olivar, por sua vez, poderia ser determinado pela acentuação da condutância da membrana ao cálcio⁽²⁰⁵⁾.

2.4 Harmalina: aspectos gerais e mecanismos de ação

A *Peganum harmala* é uma planta conhecida desde a antiguidade, estando largamente distribuída na Ásia Central, Norte da África e Oriente Médio. Em suas sementes (principalmente) e raízes são encontradas as beta-carbolinas ou alcalóides da harmala, que têm sido usados medicinalmente e em rituais na Ásia Central e Oriente Médio, provavelmente, já há alguns milênios^(43,217-219). As beta-carbolinas estão também presentes em duas plantas encontradas nas regiões ribeirinhas do Noroeste da América do Sul (Brasil, Bolívia, Equador e Peru), a trepadeira *Banisteriopsis caapi* (também outras plantas do gênero *Banisteriopsis*), com a qual se prepara um drinque psicotrópico conhecido como *ayahuasca* e as

folhas da *Psychotria viridis*^(217,218,220). Quatro são os principais derivados da beta-carbolina: harmane (1-metil-beta-carbolina), harmina (1-metil-7-metóxi-beta-carbolina), harmalina (1-metil-7-metóxi-3,4-diidro-beta-carbolina) e harmalol (1-metil-7-hidróxi-3,4-diidro-beta-carbolina). Desses, os encontrados em maiores quantidades são a harmalina (principalmente) e harmina, sendo aquela cerca de duas vezes mais tóxica que esta^(217,218,220,221).

Embora esses compostos só sejam encontrados em abundância nas plantas mencionadas, eles já foram identificados em quantidades mínimas em uma série de outros vegetais, muitos dos quais participantes da cadeia alimentar humana. De fato, as beta-carbolinas são normalmente detectadas no plasma, coração, fígado e cérebro do homem. Todavia, concentrações significativas só foram observadas em fumantes, parkinsonianos, portadores de TE e viciados em heroína. Considerando-se sua similaridade estrutural com o 1-metil-4-fenil-tetra-hidropiridina (MPTP), já se sugeriu, inclusive, que essas substâncias possam agir como neurotoxinas endógenas⁽²²¹⁾.

No homem, as beta-carbolinas apresentam efeitos psíquicos (alucinógeno, psicodisléptico ou psicodélico), autonômicos (midríase, náusea, vômito, diarreia, taquicardia, hipertensão arterial, taquipnéia e hipertermia), neuroendócrinos (aumento transitório dos níveis séricos de hormônio do crescimento, prolactina e cortisol) e motores (tremor e, em altas doses, convulsões tônico-clônicas)^(217,220).

Para a presente revisão interessa-nos, basicamente, o efeito tremogênico da harmalina, o qual é conhecido desde 1894⁽⁴³⁾.

A harmalina, quando administrada a uma série de animais de experimentação intactos (macacos, ratos, camundongos, gatos, coelhos e ovelhas), induz um tremor generalizado, de baixa amplitude, alta frequência (7-12Hz) e usualmente síncrono, não apenas em músculos antagonistas (co-contração), mas também em músculos de diferentes segmentos⁽⁴⁴⁻⁴⁶⁾. Trata-se de um tremor misto, estando presente no repouso (tremor de repouso), mas muito mais exuberante durante a ação (tremor postural e cinético), independentemente do segmento corporal afetado: cabeça, tronco ou extremidades. Além disso, o tremor predomina na musculatura axial e apendicular proximal, embora seja também evidente na musculatura apendicular distal^(46,47). Curiosamente, nos camundongos, por razão incerta, a natação determina

a eliminação do tremor. Outras manifestações induzidas pela harmalina são: abdução da pata traseira, extensão e mínimos movimentos da pata dianteira, piloereção, rigidez, paresia apendicular, nistagmo, sialorréia, taquicardia e, com doses mais altas, convulsões tônico-clônicas⁽⁴⁶⁾.

Doses variando de 3 a 60mg/kg de harmalina, administrada por diversas vias (intraperitoneal, endovenosa, subcutânea ou intramuscular), têm sido empregadas por diferentes autores. No entanto, em praticamente 90% das publicações a dose utilizada variou de 5 a 20mg/kg (mais comumente 5 ou 10mg/kg), tendo sido as vias intraperitoneal e endovenosa as mais usadas^(36,37,41-44,46,48-51,199-202,207,214,222,232-241).

A latência para o início do tremor e sua duração variam, respectivamente, de 3 a 10 e 60 a 180 minutos^(41,46,234,238). Alguns autores relatam redução da latência (12 minutos com 5mg/kg e 3 minutos com 25mg/kg), mas não aumento da intensidade do tremor, com o aumento da dose da harmalina⁽²³⁸⁾, enquanto outros referem acentuação também da intensidade^(39,229). Em um interessante estudo, quatro grupos de animais (ratos), cada um recebendo diferentes doses de harmalina (5, 7.5, 10 e 12.5mg/kg), foram comparados quanto à incidência, intensidade e duração do tremor. Verificou-se que 50%, 80%, 100% e 100% dos animais (ordem crescente da dose de harmalina), respectivamente, apresentaram tremor, que era tanto mais intenso e duradouro quanto maior a dose empregada. A duração do tremor com a dose de 10mg/kg foi relativamente consistente nos dez animais deste grupo, variando de 90 a 130 minutos (108.3 ± 16.8 minutos). Essas foram as razões pelas quais os autores optaram por utilizar a dose de 10mg/kg em todos os experimentos subseqüentes⁽⁴¹⁾. De fato, acreditamos que esses achados sejam os responsáveis por ser essa a dose mais comumente empregada pela maioria dos pesquisadores.

O tremor induzido pela harmalina (TIH) em animais de laboratório pode ser modificado por diversas drogas. É aliviado por agonistas GABAérgicos (etanol, diazepam, barbitúricos e baclofeno)^(46,47,205,234,236,239); antagonistas GLUérgicos, mais especificamente os inibidores dos receptores N-metil-D-aspartato – NMDA (dizocilpina e ácido carboxipiperazinilpropenilfosfônico)^(229,230); agonistas (L-dopa, apomorfina, anfetamina) e, curiosamente, também antagonistas dopaminérgicos (haloperidol e triflufenazina)⁽³⁸⁾; propranolol, provavelmente por uma ação GABAérgica central^(35,38,46,205); octanol, um álcool de alto peso molecular, presumivelmente pelo bloqueio dos canais de cálcio de baixa voltagem das células

oscilatórias⁽⁴⁶⁾; [C₁₄]-2-desoxiglicose, inibidora da via glicolítica, provavelmente por comprometer a elevada demanda energética necessária para a manutenção da atividade oscilatória⁽²⁴⁰⁾; e lidocaína, por mecanismos variados, tais como: redução da despolarização pós-sináptica, bloqueio dos canais de sódio voltagem-dependentes e alteração do influxo e efluxo de cálcio através da membrana neuronal⁽²²⁷⁾. Os agonistas 5-HTérgicos, por sua vez, dentre os quais a metoxidimetiltriptamina, o L-triptofano (precursor da 5-HT) e o citalopram (inibidor seletivo da recaptação da 5-HT), acentuam o TIH^(200,222). Já as drogas anticolinérgicas parecem não afetar esse tremor^(35,38).

Em um estudo, realizou-se o registro extracelular de unidades olivares de gatos descerebrados mediante a aplicação iontoforética olivar de harmalina, GLU e GABA. A descarga máxima induzida pelo GLU raramente excedeu 1Hz. Já a aplicação iontoforética de quantidades similares de harmalina resultou em aparecimento de atividade rítmica com freqüência de 3-6Hz, menor que aquela ocasionada pela sua administração sistêmica, a qual foi efetivamente bloqueada pela aplicação iontoforética local de GABA. Nem sempre, porém, a harmalina foi eficaz em evocar a atividade rítmica olivar⁽²⁴²⁾.

O efeito tremogênico da harmalina se deve, basicamente, a dois mecanismos de ação: direto e indireto.

O direto decorre de sua atuação primária nas propriedades de membrana das células oscilatórias. Diversos estudos experimentais demonstraram que a harmalina pode reversivelmente bloquear a atividade da bomba de sódio⁽⁴⁴⁾ e “desinativar” os condutores somáticos de cálcio habitualmente inativos durante o potencial de repouso, o que determinaria hiperpolarização e, conseqüentemente, acentuação da propriedade de inibição-excitação rebote das células oscilatórias, assim aumentando a tendência natural desses neurônios à oscilação rítmica, isto é, sua ritmicidade^(46,195,196,216,243).

Suas ações indiretas, também reversíveis, são exercidas nos sistemas neurotransmissores, atuando como antagonista GABAérgica, inibidora da monoamino-oxidase A (MAO-A) e agonista 5-HTérgica.

Mencionamos anteriormente que as junções tipo *gap* das espinhas dendríticas das sinapses dendrodendríticas são controladas pelos receptores GABAérgicos A (o mais importante receptor inibitório cerebral envolvido na regulação da função

motora)⁽²¹¹⁾. Verificou-se que a harmalina bloqueia esses receptores, dessa forma facilitando o acoplamento eletrônico intercelular dos osciladores centrais^(46,195,196,211, 221,243).

O COI, indubitavelmente um dos mais importantes osciladores centrais, recebe, como vimos, significativas projeções monoaminérgicas. Dessas, as mais conspícuas são, de longe, as fibras 5-HTérgicas, tanto por seu volume quanto por seu sítio de terminação e mecanismo de ação. Elas terminam nas vizinhanças das junções tipo *gap* dos neurônios situados na metade caudal dos núcleos olivares acessórios dorsal e medial^(197-200,214), estabelecendo sinapse com receptores 5-HTérgicos 5-HT_{2A} e 5-HT_{2C}⁽²²¹⁾.

A monoamino-oxidase (MAO) é a principal enzima responsável pela degradação das monoaminas. Duas formas dessa enzima podem ser identificadas: MAO-A e MAO-B. Esta está envolvida com a degradação exclusiva da dopamina e aquela, com a das três monoaminas, mas especialmente da serotonina e noradrenalina. Lembremos, mais uma vez, que dos terminais monoaminérgicos no COI, os 5-HTérgicos são os mais significativos.

Sabe-se que a ação da 5-HT nos receptores 5-HT_{2A} e 5-HT_{2C} é excitatória, facilitando o acoplamento eletrônico das células olivares^(197-200,214,221,244). A harmalina determinaria hiperativação desses receptores tanto diretamente (ação agonista 5-HTérgica) como pela inibição da MAO-A^(36,37,42,44,195,196,217,220,221,238,242,243,245), aumentando a disponibilidade local da 5-HT.

Em conclusão, a harmalina atua nas duas propriedades fundamentais do oscilador olivar: agindo diretamente nas células olivares, ela aumenta a ritmicidade neuronal e, por meio de sua ação indireta, via sistemas neurotransmissores, facilita o acoplamento eletrônico intercelular, o que incrementa a sincronização dos neurônios do COI.

Lamarre et al verificaram que, sob o efeito da harmalina, as células olivares disparavam sincronamente ao tremor apresentado pelo animal; baseados nessa observação, propuseram, pioneiramente, que o TIH se devia à ativação do COI^(36,214,234). A cadeia de experimentos que levou a essa conclusão será pormenorizadamente discutida no tópico MODELO EXPERIMENTAL DE TREMOR ESSENCIAL.

Diversas observações subseqüentes vieram corroborar essa hipótese. Estudos de desenvolvimento pós-natal do neuroeixo em ratos e coelhos, por exemplo, demonstraram que a maturação do sistema olivocerebelar só se completa 6 a 8 dias após o nascimento; em conformidade, a harmalina não induz tremor nesses animais quando administrada nos primeiros dias pós-natais, mas apenas a partir da primeira semana de vida⁽⁴⁶⁾. Outros experimentos evidenciaram que a destruição do COI determinava o desaparecimento do TIH^(46,82,105,226,238,246). Finalmente, estudos auto-radiográficos com [C₁₄]2-desoxiglicose evidenciaram que, na vigência de TIH, há captação aumentada dessa substância no COI^(46,214).

Embora um grande número de autores refira que o núcleo olivar inferior ou o COI, como um todo, é o oscilador central responsável pelo TIH, isso não é verdade. Mediante a administração sistêmica de doses tremogênicas de harmalina em gatos, verificou-se, através do registro com microeletrodo, que apenas as células da metade caudal dos núcleos olivares acessórios dorsal e medial apresentavam ritmicidade e sincronismo aumentados⁽⁴²⁾. Esse achado foi posteriormente confirmado por outros estudos: a microinjeção de harmalina na metade caudal dos dois núcleos olivares acessórios, mas não no núcleo olivar inferior, produzia tremor⁽¹⁹⁴⁾; estudos auto-radiográficos com [C₁₄]2-desoxiglicose em animais injetados com harmalina, por sua vez, evidenciaram incremento da captação da desoxiglicose também apenas nos núcleos olivares acessórios medial (1/2 caudal⁽²¹⁴⁾ ou 2/3 caudais^(201,202)) e dorsal (1/2 caudal ou parte caudolateral^(201,202,214)), em gatos, e exclusivamente no núcleo olivar acessório medial, em ratos^(201,202). Esclarecido esse ponto, doravante, quando citarmos o COI como oscilador do tremor da harmalina, estaremos nos referindo exclusivamente aos núcleos olivares acessórios.

Já mencionamos que o COI recebe densa inervação 5-HTérgica. No gato essas projeções terminam, primariamente, nas vizinhanças das junções tipo *gap* das células harmalina-sensíveis dos núcleos olivares acessórios. Esse achado, aliado à atividade agonista 5-HTérgica e à ação inibidora da MAO-A (determina aumento da concentração de 5-HT) da harmalina, bem como à redução do tremor da harmalina efetivado pela destruição das projeções 5-HTérgicas, suscitaram a postulação da hipótese 5-HTérgica, segundo a qual o TIH seria mediado por sua ação no sistema neurotransmissor 5-HTérgico^(197,199,200,214). Conquanto bastante atrativo, esse mecanismo, segundo alguns autores, teoricamente não poderia estar

operante no rato, visto que, nesse animal, as células harmalina-sensíveis estão situadas no núcleo olivar acessório medial, enquanto as fibras 5-HTérgicas projetam-se no núcleo olivar acessório dorsal^(201,202). Na prática, todavia, verificou-se que a administração de metoxidimetiltryptamina, um agonista dos receptores 5-HTérgicos, ou do precursor da 5-HT, o L-tryptofano (precedida pela injeção de um inibidor da MAO, a clorgilina ou pargilina), induzem acentuado tremor em ratos, o qual é praticamente abolido pela destruição dos neurônios olivares com a neurotoxina 3-acetilpiridina⁽²⁰⁰⁾.

2.5 Harmalina: sítio de ação e circuitaria do seu efeito tremogênico

Já revimos a eletrofisiologia do COI e os mecanismos de ação da harmalina e concluímos que o tremor por ela induzido se deve à ativação do COI, especialmente de parte dos seus núcleos acessórios (medial e dorsal). Mas como se estabeleceu, inicialmente, ser o COI o oscilador envolvido nesse tremor? E qual a rede neural envolvida na transmissão dos impulsos olivares para os motoneurônios medulares, de modo a permitir a manifestação do tremor? Esses são os aspectos a serem abordados no presente tópico.

Utilizando-se o registro celular com microeletrodo em gatos e macacos despertos injetados com harmalina, verificou-se disparo síncrono ao tremor (8 a 12Hz) em neurônios dos núcleos olivares acessórios, células de Purkinje, núcleo fastigial, núcleo reticular gigantocelular^(36,42-44,234), núcleo vestibular lateral⁽⁴²⁾ e nos motoneurônios medulares^(43,233,234,241). Nos animais descerebrados e paralisados com galamina (bloqueador neuromuscular), essa frequência de disparo tendia a ser menor, cerca de 6 a 8Hz⁽³⁶⁾.

Vimos, anteriormente, que todas as estruturas acima mencionadas são componentes dos sistemas olivocerebelobulbar e bulboespinal. Registros simultâneos mostraram uma relação de tempo constante entre as atividades rítmicas registradas em todas elas. As células olivares e de Purkinje disparam de maneira sincronizada: mediante a ação da harmalina, aquelas disparam 5 milissegundos adiantadas em relação a estas, atraso este perfeitamente compatível com o tempo de condução olivocerebelar⁽⁴⁵⁾. Cada descarga desses neurônios determina uma pausa na atividade das unidades fastigiais e reticulares, seguida de um disparo explosivo dessas unidades. Acredita-se que essa fenomenologia resulte

da ação inibitória das células de Purkinje nos neurônios fastigiais, seguida por um período de desinibição, com uma correspondente seqüência de “desfacilitação” e facilitação das células reticulares pelas fastigiais^(42,234). Corroborando essa hipótese, demonstrou-se que a descarga induzida pela harmalina nas células reticulares era episodicamente interrompida pelo disparo espontâneo dessas células (freqüência de 80-100Hz e duração de 2 a 5 segundos), momentos nos quais, nos gatos não paralisados com galamina, se observava interrupção do tremor⁽³⁶⁾.

Interessante também é o padrão de descarga espontânea das células de Purkinje, que pode ser de dois tipos: espículas simples, geradas por impulsos nas fibras paralelas (axônios das células granulares do córtex cerebelar, as quais são excitadas pelas fibras musgosas), apresentando uma freqüência que varia de 0 a > 100Hz e espículas complexas, geradas por impulsos nas fibras trepadeiras (olivocerebelares), caracterizadas por uma espícula inicial de grande amplitude seguida por uma série de outras de menor amplitude, durando 5 a 10 milissegundos e tendo uma freqüência média de 2-3Hz. Como regra, as células de Purkinje, sob a ação da harmalina, não apresentam espículas simples, apenas complexas; como estas são geradas por impulsos nas fibras olivocerebelares, pode-se concluir que a ativação das células de Purkinje pela harmalina é conseqüente à excitação primária das células olivares⁽³⁶⁾.

Pelo exposto, até o momento, pode-se presumir que o tremor induzido pela harmalina (TIH) é gerado no COI e mediado pelo sistema olivocerebelobulbar. Essa hipótese foi testada em vários experimentos, como veremos a seguir.

Uma das primeiras observações foi que a descerebração, imediatamente caudal ao núcleo rubro, não afetava nem o tremor nem a descarga do sistema olivocerebelobulbar induzidos pela harmalina, o que permitiu excluir as estruturas telencefálicas, diencefálicas e mesencefálicas como fontes oscilatórias do TIH^(36,42,43,233,234,241).

Para se evitar o *feedback* sensorial ocasionado pelo tremor, podem-se utilizar duas técnicas: curarização (paralisa muscular) e rizotomia dorsal extensa (promove a desaferentação do membro em estudo)⁽⁴⁴⁾. A persistência de atividade tremogênica central, nessas circunstâncias, exclui, de forma decisiva, a origem periférica do tremor. Verificou-se, mediante a curarização com galamina que, a despeito da esperada e óbvia interrupção do tremor, descargas síncronas ao tremor previamente existentes

continuavam a ser registradas nas estruturas dos sistemas olivocerebelobulbar e bulboespinal de animais injetados com harmalina^(42,43,233,234,241). A completa desaferentação do membro tremulante nesses mesmos animais, por sua vez, não ocasionou nenhuma alteração da descarga dos sistemas olivocerebelobulbar e bulboespinal nem da frequência e ritmo do TIH^(44,82,105,233,234,241,247), embora sua amplitude tenha se tornado algo irregular⁽²⁴⁷⁾; em um desses estudos, o registro eletromiográfico evidenciou, inclusive, um aumento da incidência e duração das explosões de tremor, sugerindo que a rizotomia dorsal, na verdade, desempenha um papel facilitador e não inibidor do tremor. Esse achado é apoiado pelo fato de que o tremor postural de uma extremidade pode ser bloqueado por sua movimentação passiva⁽²⁴⁷⁾ e pela existência de um tremor fenotipicamente similar ao TE em uma variedade de neuropatias periféricas no homem (lesão dos prolongamentos periféricos dos neurônios cujos prolongamentos centrais constituem as raízes dorsais)^(6,57).

Mencionamos, previamente, a existência de osciladores centrais também na medula espinal. Verificou-se, contudo, que a transecção da medula torácica eliminava permanentemente o TIH nas patas traseiras⁽²³⁴⁾; a transecção medular em C2, por sua vez, abolia o tremor nas quatro extremidades^(42,43). Tais achados permitem concluir que o TIH independe também dos osciladores medulares.

Excluídas as origens telencefálica, diencefálica, mesencefálica, medular e periférica do TIH, podemos agora concentrar nossa atenção nas estruturas bulbares, pontinas e cerebelares.

Em um experimento, demonstrou-se que a cerebelectomia total não afetava a atividade rítmica do COI induzida pela harmalina, mas abolia a descarga nos núcleos reticular gigantocelular e vestibular lateral^(42,43). Em outros estudos, verificou-se que o TIH era completamente eliminado pela lesão bilateral do núcleo fastigial, mas não por sua destruição unilateral, e que a secção bilateral do pedúnculo cerebelar inferior, por onde trafegam as fibras trepadeiras e a enorme maioria das projeções fastigiais, eliminava tanto o tremor⁽²³⁴⁾ quanto a atividade rítmica induzida pela harmalina nas células de Purkinje, núcleos fastigiais, núcleos reticulares gigantocelulares e motoneurônios medulares, embora ela se mantivesse inalterada no COI⁽⁴³⁾.

Achados talvez ainda mais contundentes provêm dos experimentos em que se procedeu à lesão química do COI. A 3-acetilpiridina é uma neurotoxina relativamente

seletiva para o COI: destrói as células olivares e promove degeneração das fibras trepadeiras; lesão adicional, embora menos acentuada, pode também ocorrer em diversas outras estruturas (núcleos do facial, hipoglosso, ambíguo e da rafe, substância nigra compacta, amígdala, núcleo supra-óptico, hipocampo e gânglios espinhais e simpáticos). Recente evidência neuroanatômica, porém, indica que os únicos impulsos cerebelares afetados pela 3-acetilpiridina são aqueles conduzidos pelas fibras trepadeiras. Acredita-se que algumas das influências da 3-acetilpiridina nas funções encefálicas resultem de sua competição com a nicotinamida pela incorporação na nicotinamidaadeninad nucleotídeo – NAD^(238,246). A NAD é uma coenzima (fração apotéica da enzima completa – haloenzima, cuja fração protéica é denominada apoenzima), tendo um de seus componentes, a nicotinamida, como molécula acceptora do íon hidrogênio; trata-se de uma substância fundamental para os processos celulares anaeróbicos e aeróbicos de produção de energia (adenosina trifosfato - ATP)⁽²⁴⁸⁾. A substituição da nicotinamida pela 3-acetilpiridina tornaria a “NAD” incompetente, impossibilitando a produção de ATP, o que culminaria com a morte celular. Procedendo-se a administração intraperitoneal de 3-acetilpiridina (78mg/kg), marcada destruição das células olivares e degeneração das fibras trepadeiras só se tornam aparentes após cerca de sete horas⁽²³⁸⁾. Outros autores, porém, utilizando a ¹⁴C-desoxiglicose para avaliar o metabolismo do COI, a peroxidase de rabanete para averiguar o transporte axonal retrógrado do córtex cerebelar para o COI e o TIH em ratos tratados com 3-acetilpiridina, verificaram que o efeito neurotóxico dessa droga é gradativo e atinge o máximo 2-3 horas após sua administração⁽²²⁶⁾. Para confirmar a hipótese que o TIH é decorrente da ativação do COI, ratos foram pré-tratados com 3-acetilpiridina e só então injetados com harmalina. Observou-se que a redução do tremor era mínima, marcada e completa, respectivamente, 4, 6 e 8 horas após a administração da harmalina. Verificou-se, também, que tal efeito tremolítico era dependente da dose da 3-acetilpiridina, sendo ausente, moderado e completo, respectivamente, com as seguintes doses: 50mg/kg, 65-72mg/kg e 78mg/kg. Considerando-se que a prevenção do tremor observada seja realmente decorrente da ação metabólica postulada para a 3-acetilpiridina, poderia se supor que grandes doses de nicotinamida reverteriam esse quadro. De fato, constatou-se que, administrando-se a nicotinamida (500mg/kg) logo após a 3-acetilpiridina, o tremor observado à injeção ulterior de harmalina era de intensidade equivalente àquela apresentada pelos animais recebendo exclusivamente a harmalina⁽²³⁸⁾.

O córtex cerebelar (especialmente as células de Purkinje) é a estrutura nervosa mais rica em guanosina monofosfato cíclico (GMPc), supostamente o segundo mensageiro do GLU. Acredita-se que o aumento do GMPc no córtex cerebelar induzido pela harmalina decorra da excitação de receptores GLUérgicos das células de Purkinje pelas fibras trepadeiras (a estimulação dos receptores GLUérgicos do subtipo N-metil-D-aspartato determina a ativação da óxido nítrico (NO) sintetase, o que leva a um aumento da síntese do NO; este, por sua vez, ativa a guanilato-ciclase, determinando a formação de GMPc)^(230,246). Para averiguar essa hipótese, compararam-se dois grupos de animais, apenas um deles pré-tratado com 3-acetilpiridina (produz lesão das células olivares e degeneração das fibras trepadeiras) e ambos recebendo harmalina. Observou-se que os animais pré-tratados com 3-acetilpiridina não apresentavam nem tremor nem aumento do GMPc, enquanto aqueles recebendo exclusivamente harmalina apresentavam tanto tremor quanto um incremento de quatro vezes do GMPc cortical cerebelar, corroborando a hipótese proposta⁽²⁴⁶⁾. Sabe-se, por outro lado, que as células de Purkinje são inibidas pelos interneurônios do córtex cerebelar (células estreladas, em cesto e de Golgi), os quais usam como neurotransmissor o GABA. Lembrando-se desse fato, torna-se fácil compreender porque o diazepam e o etanol, drogas agonistas GABAérgicas, reduzem o tremor e o aumento do GMPc cortical cerebelar induzidos pela harmalina^(46,236).

Tomados em conjunto, esses achados permitem concluir que o COI é o oscilador central do tremor da harmalina; a atividade aí gerada é transmitida, via fibras trepadeiras (olivocerebelares), para as células de Purkinje do córtex cerebelar. Um número significativo dessas células projeta-se para o núcleo fastigial, de onde se originam os feixes fastigiorreticular e fastigiovestibular, destinados, respectivamente, aos núcleos reticular gigantocelular e vestibular lateral. Desses núcleos derivam os tratos reticuloespinal bulbar ou lateral e vestibuloespinal, que transmitem os impulsos gerados no sistema olivocerebelar para os motoneurônios medulares (figura 2).

Embora o COI projete fibras trepadeiras na camada média de todo o córtex cerebelar, nem todos os subnúcleos olivares e zonas corticais são sensíveis à harmalina.

Já vimos que, no rato, conforme estudos da atividade metabólica com desoxiglicose e marcação retrógrada com peroxidase de rabanete, somente o núcleo olivar acessório medial^(201,202) e no gato, apenas parte dos núcleos olivares

acessórios medial (1/2 caudal, segundo alguns^(42,194,214), e 2/3 caudais, segundo outros^(201,202)) e dorsal (1/2 caudal^(42,194) ou parte caudolateral, conforme os diferentes autores^(201,202,214) apresentam células sensíveis à harmalina.

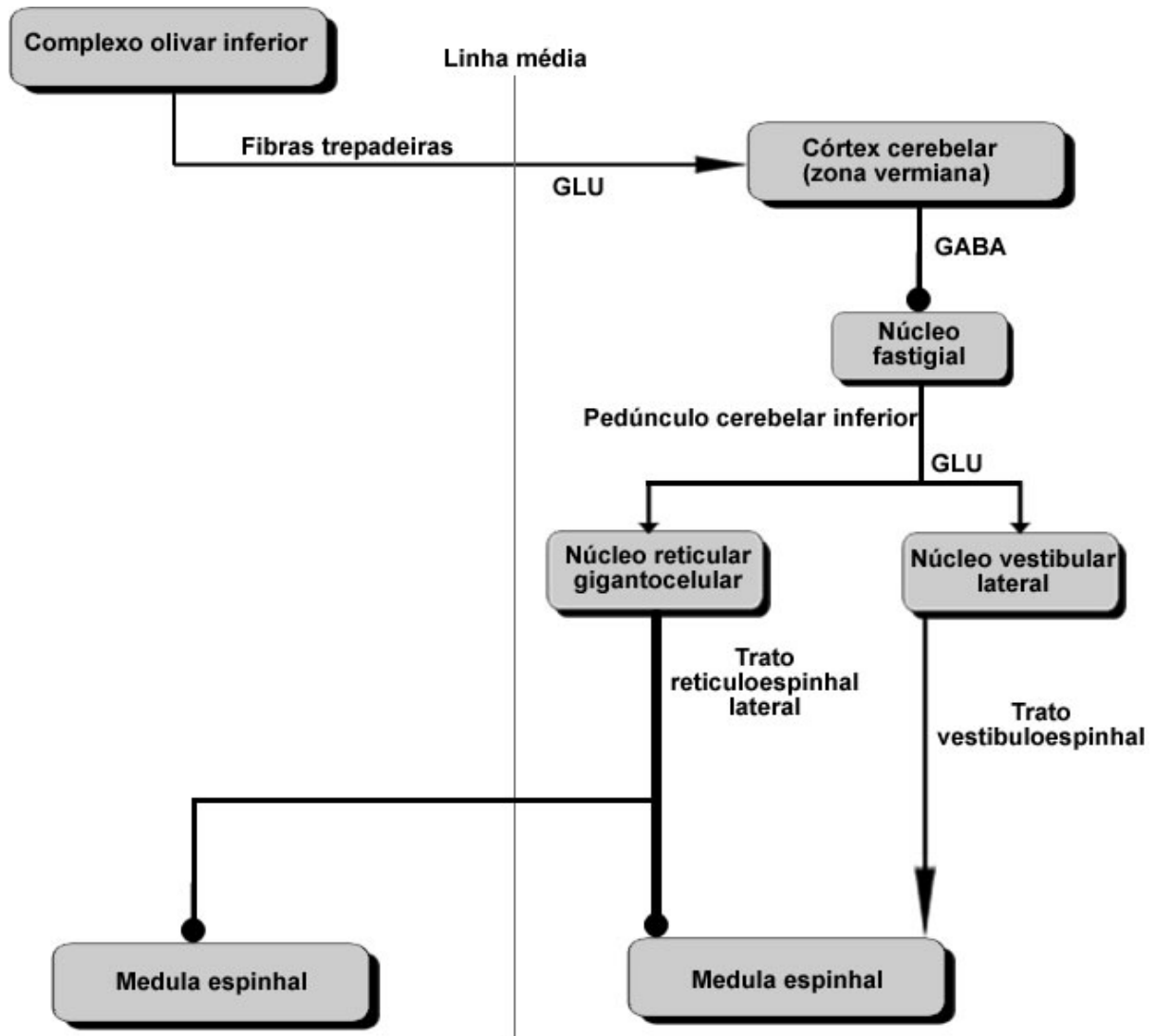


Figura 2 – Circuitos olivocerebelofastigiorreticuloespinhal e olivocerebelofastigiovestibuloespinhal.

Legenda:

GLU = glutamato

GABA = ácido gama-aminobutírico

Utilizando-se do registro extracelular com microeletrodo do córtex cerebelar, verificou-se, no rato, que as células de Purkinje sensíveis à harmalina estavam quase que inteiramente restritas ao córtex da zona vermiciana; com o aumento da lateralidade, o disparo das unidades detectadas perdia sua regularidade e finalmente desaparecia. Assim, a concentração de células de Purkinje harmalina-sensíveis era

substancialmente menor na zona paravermiana e nula, na zona cortical lateral. Peroxidase de rabanete foi injetada em todos os pontos corticais onde unidades relacionadas à harmalina foram mapeadas. Verificou-se, dessa forma, que todos os neurônios marcados retrogradamente estavam situados no núcleo olivar acessório medial, indicando uma conexão direta entre as regiões olivar e cortical cerebelar contendo unidades sensíveis à harmalina^(201,202).

No homem, os núcleos olivares acessórios dorsal e medial e a parte medial do núcleo olivar inferior (NOI) projetam-se para a zona vermiciana, enquanto a parte lateral do NOI, seu maior componente, projeta-se para a zona lateral do córtex cerebelar^(7,192,193,198,202).

Mencionamos, anteriormente, que as fibras aferentes se distribuem no córtex cerebelar obedecendo à divisão transversal (filogenética), enquanto as fibras eferentes o deixam respeitando a divisão longitudinal^(7,192,193). Conforme essa divisão, a zona vermiciana projeta-se para o núcleo fastigial. Concluindo-se, o circuito ativado pela harmalina no rato é composto pelas seguintes estruturas: núcleo olivar acessório medial → zona vermiciana → núcleo fastigial → núcleo reticular gigantocelular / vestibular lateral → trato reticuloespinal lateral / vestibuloespinal → medula espinal (figura 2).

No gato, por outro lado, o registro extracelular com microeletrodo permitiu a identificação de neurônios sensíveis à harmalina, adicionalmente, nos seguintes núcleos: interpósito, rubro, reticular lateral e reticular tegmental pontino^(224,225). Em consonância, os estudos da atividade metabólica com desoxiglicose em gatos injetados com harmalina evidenciaram hiperatividade nos núcleos olivares acessórios medial e dorsal (esperado), zonas vermiciana (esperada) e paravermiana do córtex cerebelar, *striatum* e nos núcleos contendo unidades sensíveis à harmalina detectados pelo registro com microeletrodo, exceto o interpósito^(214,224). Todavia, considerando-se a divisão longitudinal do córtex cerebelar (a zona paravermiana projeta-se para o núcleo interpósito), a atividade aumentada na zona paravermiana e a presença de células sensíveis à harmalina no núcleo interpósito, pode-se certamente inferir a hiperatividade desse núcleo, não obstante sua não

observação no estudo em questão. Os presentes achados sugerem que, no gato, uma outra rede neural (circuito cerebelointerpositorrubroespinal), além daquela previamente descrita no rato (circuito cerebelofastigiobulboespinal), está operante na transmissão da atividade olivar induzida pela harmalina: núcleos olivares acessórios medial e dorsal (componentes dos dois circuitos) → zona paravermiana do córtex cerebelar → núcleo interpósito → núcleo rubro → trato rubroespinal → medula espinal (figura 3)^(207,224,225).

Embora as evidências apontem para a existência de duas redes neurais transmissoras dos impulsos olivares deflagrados pela harmalina, o circuito cerebelofastigiobulboespinal é indubitavelmente, de longe o mais importante, haja vista a abolição do tremor provocada pela secção bilateral do pedúnculo cerebelar inferior (interrompe o circuito cerebelofastigiobulboespinal)^(43,214,224,234) e sua persistência mediante a descerebração caudal ao núcleo rubro^(36,42,43,233,234,241), procedimento este que interrompe o circuito cerebelointerpositorrubroespinal.

Cumprir lembrar que o COI envia eferências tanto excitatórias (GLUérgicas), diretas (colaterais das fibras trepadeiras), como inibitórias (GABAérgicas), indiretas (via células de Purkinje), para os núcleos centrais contralaterais do cerebelo e que os núcleos interpósito e denteado projetam-se para a oliva contralateral diretamente, enviando eferências GABAérgicas inibitórias, ou indiretamente, via núcleo rubro (neorubro), enviando eferências GLUérgicas excitatórias⁽²⁰⁵⁾.

Após passagem pelo cerebelo, os impulsos olivares induzidos pela harmalina atingem, como vimos, variados núcleos do tronco cerebral, de onde se originam os tratos reticuloespinal lateral (núcleo reticular gigantocelular), vestibuloespinal (núcleo vestibular lateral) e rubroespinal (paleorubro), pelos quais esses impulsos alcançam a medula espinal. Dentre eles, o reticuloespinal é o único que não se apresenta somatotopicamente organizado. Os axônios das três vias estabelecem sinapse axodendrítica (principalmente) ou axossomática com interneurônios medulares, através dos quais eles exercem sua influência sobre os motoneurônios alfa e gama.

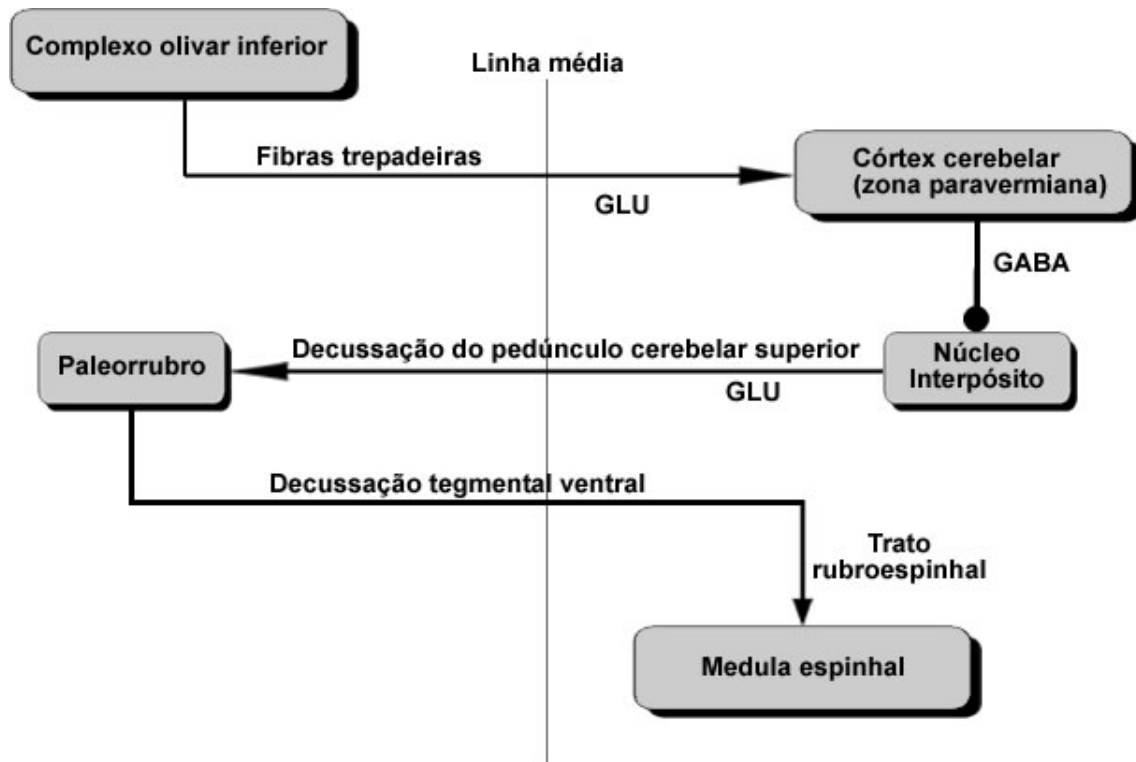


Figura 3 – Circuito olivocerebelointerpositopaleorrubroespinal.

Legenda:

GLU = glutamato

GABA = ácido gama-aminobutírico

O trato reticuloespinal lateral ou bulbar é bilateral, embora predominantemente ipsilateral, cursa pela parte anterior do funículo lateral e termina nas lâminas VII e IX de Rexed^(192,206,209). Exerce influência inibitória sobre o tônus muscular e motricidade voluntária e automática da musculatura axial e apendicular proximal, bilateralmente^(192,193).

O trato vestibuloespinal é direto, cursa pela parte anterior do funículo lateral (nível cervical) e pelo funículo anterior (nível lombossacral) e termina nas lâminas VIII e VII (partes medial e central) de Rexed^(192,206). Exerce importante influência facilitadora sobre o tônus da musculatura extensora ipsilateral, o que é de grande importância para a manutenção da postura e equilíbrio^(192,193).

O trato rubroespinal é cruzado, ocupa o funículo dorsolateral, anteriormente ao trato corticoespinal lateral, e termina nas lâminas V (metade lateral), VI e VII (partes posterior e central) de Rexed^(192,206,208). Sua mais importante função é o controle do tônus da musculatura flexora contralateral^(192,206). Além disso, nos primatas não humanos e outros mamíferos, juntamente com o trato corticoespinal, atua no controle da motricidade voluntária dos músculos distais das extremidades⁽¹⁹³⁾.

Assim, por intermédio dessa intrincada circuitaria, os impulsos olivares (COI) induzidos pela harmalina finalmente atingem os motoneurônios medulares e, através de seus axônios, a musculatura esquelética, expressando-se clinicamente como tremor. Aparentemente, motoneurônios alfa de músculos antagonistas (ex: flexores x extensores) são ativados simultaneamente, visto que o tremor da harmalina resulta da co-contração de músculos de ação antagônica.

Mas, qual o padrão de resposta dos interneurônios e motoneurônios medulares a esses impulsos descendentes? Ademais, são os três tratos extrapiramidais mencionados real e igualmente relevantes para a transmissão desses impulsos?

Registro intra ou extracelular da substância cinzenta medular (L7/S1) com microeletrodo foi realizado em gatos descerebrados, paralisados com galamina e submetidos à rizotomia dorsal lombossacra extensa (para eliminar qualquer *feedback* sensorial), após a administração sistêmica de harmalina. Foram identificados motoneurônios alfa (dois tipos: pequenos ou de velocidade de condução lenta = 50 a 80-90m/seg e grandes ou de condução rápida > 80-90m/seg)^(233,234,241) e gama (velocidade de condução < 50m/seg)⁽²³³⁾, interneurônios e células de Renshaw⁽²⁴¹⁾.

A despeito de paralisados com galamina, descargas explosivas rítmicas dos motoneurônios alfa e gama, na mesma frequência do tremor da harmalina (previamente presente), foram registradas^(233,234). Verificou-se também que os motoneurônios alfa pequenos, de condução lenta, eram mais afetados pela harmalina que os grandes, de condução rápida⁽²³³⁾. Finalmente, alguns estudos demonstraram a co-ativação rítmica de motoneurônios alfa e gama funcionalmente relacionados durante o tremor⁽⁴⁴⁾.

Os interneurônios medulares, identificados apenas nas lâminas VII e IX de Rexed, apresentavam dois tipos de descarga: espontânea, tônica, com alta frequência (60-160/seg) e fásica, explosiva, na mesma frequência prévia (antes da administração de galamina) do tremor da harmalina. Quando se procedeu ao registro simultâneo desses interneurônios e das células de Purkinje, observou-se uma relação de tempo constante entre suas descargas: estando as células de Purkinje quiescentes, os interneurônios assumiam seu modo de disparo espontâneo, tônico, de alta frequência; apresentando as células de Purkinje sua característica descarga rítmica explosiva de espículas complexas, essa atividade era transmitida para os interneurônios, que então assumiam seu modo de disparo fásico, explosivo, síncrono ao das células de Purkinje e

com freqüência idêntica à do tremor da harmalina registrado antes do bloqueio neuromuscular. Esses interneurônios, muito provavelmente, seriam os responsáveis pela distribuição das influências descendentes para os motoneurônios alfa e gama⁽²⁴¹⁾.

Em um estudo bastante elucidativo, variados tipos de lesão medular foram realizados em gatos descerebrados não paralisados com galamina. Observou-se, inicialmente, que a secção completa da medula torácica abolia o tremor das patas traseiras. A hemissecção medular, por outro lado, só paralisava o tremor temporariamente, reaparecendo após 30 a 60 minutos do lado da medula intacta e após 2 a 3 horas do lado da medula lesada, ambos os lados apresentando freqüência idêntica. Finalmente, verificou-se que a secção bilateral da metade dorsal da medula espinhal não afetava o tremor. Esses achados, em conjunto, sugerem que os impulsos tremogênicos atingem os motoneurônios medulares através de vias descendentes bilaterais cursando na metade ventral da medula espinhal. Tal hipótese, obviamente, exclui a possibilidade de participação dos tratos rubroespinhal e corticoespinhal, visto que trafegam pela metade dorsal da medula espinhal (parte posterior do funículo lateral) e são unilaterais (cruzados). O trato vestibuloespinhal, por sua vez, também é unilateral (direto) e caso sua participação isolada fosse relevante, a hemissecção medular deveria abolir definitivamente o tremor ipsolateral, o que não foi constatado nesse estudo. Assim, o trato reticuloespinhal lateral, que apresenta projeção bilateral e cursa pela parte anterior dos funículos laterais da medula, parece ser o melhor candidato para explicar os achados experimentais aqui obtidos⁽²³⁴⁾.

Outras linhas de evidência também sugerem ser o trato reticuloespinhal lateral o principal responsável pela transmissão da atividade olivocerebelar para níveis medulares. Já comentamos que esse trato influencia a motricidade voluntária e automática da musculatura axial e apendicular proximal, bilateralmente^(192,193); curiosamente, o TIH acomete, predominantemente, os mesmos grupos musculares (axiais e apendiculares proximais)^(46,47). Ademais, a via reticuloespinhal lateral termina nas lâminas de Rexed VII e IX^(192,206,209), precisamente no mesmo sítio onde foram identificados os interneurônios com descarga fásica explosiva síncrona à das células de Purkinje e ao tremor da harmalina⁽²⁴¹⁾. Finalmente, observou-se que a estimulação do núcleo reticular gigantocelular, sítio de origem do trato reticuloespinhal lateral, NRGC evoca potenciais em um grande número de motoneurônios, flexores e extensores, em todos os níveis da medula espinhal, o que

poderia explicar a ativação síncrona de todos os músculos envolvidos no tremor da harmalina⁽²³⁴⁾.

O aparente não envolvimento do trato corticoespinal na condução dos impulsos tremogênicos induzidos pela harmalina foi também observado, fortuitamente, em primatas não humanos. Rizotomia dorsal extensa (C2-C4 a T1-T2) foi realizada em quatro macacos para averiguar a influência da oscilação mecânica da extremidade e da oscilação causada por reflexos (denominadas, em conjunto, como oscilação mecânico-reflexa), fontes periféricas potenciais de tremor, no TIH. A persistência do tremor após a completa desaferentação da extremidade tremulante, obviamente, exclui a possibilidade de sua gênese periférica. Os resultados obtidos confirmaram a gênese central do tremor, isto é, o ritmo e frequência do tremor mantiveram-se inalterados no membro superior tremulante sob estudo após sua desaferentação. Todos os animais, porém, desenvolveram parestesia crural ipsilateral. O estudo histopatológico evidenciou comprometimento do suprimento sanguíneo para parte do funículo lateral da medula conseqüente à rizotomia, determinando isquemia dos tratos corticoespinal e espinocerebelar posterior. Tendo o tremor da pata posterior ipsilateral persistido inalterado na presença de isquemia do trato corticoespinal, pode-se presumir a irrelevância desse trato na condução dos impulsos tremogênicos induzidos pela harmalina também em primatas não humanos⁽²⁴⁷⁾.

Concluimos, assim, a revisão das propriedades eletrofisiológicas que fazem do COI um oscilador fisiológico, do *modus operandi* da harmalina, convertendo o COI em um oscilador patológico, e da circuitaria envolvida na transmissão dos impulsos gerados no COI, induzidos pela harmalina, para a periferia (musculatura esquelética), expressando-se como tremor.

Esse sistema tremogênico, como seria de se esperar, não funciona como um circuito fechado e independente. De fato, demonstram as evidências que sua atividade parece sofrer múltiplas influências modulatórias, sobretudo dos sistemas 5-HTérgico e noradrenérgico (NAérgico).

No rato, a administração de metoxidimetiltriptamina ou do precursor da 5-HT, o L-triptofano (precedida pela injeção de um inibidor da MAO, a clorgilina ou pargilina), potentes estimulantes dos receptores 5-HTérgicos, resulta em uma síndrome típica, a síndrome motora 5-HTérgica, caracterizada, sobretudo, por acentuado tremor e

atividade em massa nas células de Purkinje. Tal tremor, à semelhança daquele induzido pela harmalina, é praticamente abolido pela destruição das células olivares pela 3-acetilpiridina, sugerindo que ele seja também gerado no COI⁽²⁰⁰⁾. A destruição da inervação 5-HTérgica provocada pela injeção intraventricular das neurotoxinas 5,6-diidroxitriptamina ou 5,7-diidroxitriptamina, por outro lado, determina significativa redução do tremor e da atividade em massa nas células de Purkinje induzidos pela harmalina. Nos animais assim tratados, o tempo necessário para o reaparecimento do tremor parece se correlacionar com aquele para a reinervação 5-HTérgica do COI^(199,200). Além disso, a lesão estereotáxica dos núcleos da rafe dorsal ou medial é também eficaz em reduzir a intensidade do tremor induzido pela harmalina, um análogo da harmalina⁽¹⁹⁷⁾.

A lesão bilateral do *locus coeruleus* em ratos, quando completa, aumenta acentuadamente a intensidade e duração do TIH. Sua estimulação bilateral, por outro lado, bem como a injeção intraventricular de NA ou L-threo-diidroxifenilserina (precursor sintético da NA), respectivamente, 5 e 30 minutos previamente à administração sistêmica de harmalina, reduzem a intensidade e duração do tremor induzido por esta droga⁽⁴¹⁾.

Esses achados sugerem que os sistemas 5-HTérgico e NAérgico exercem um efeito, respectivamente, excitatório e inibitório sobre o TIH, muito provavelmente mediados pelo COI.

2.6 Modelos de tremor induzido pela harmalina

Três modelos de tremor induzido pela harmalina (TIH) foram minuciosamente descritos, variando conforme a preparação dos animais: animais intactos, lesão do pedúnculo cerebelar superior (antes da decussação) e lesão do quadrante ventromedial rostral do tegmento mesencefálico.

O modelo do tremor em animais intactos já foi amplamente descrito nos dois tópicos anteriores. Em resumo, a harmalina induz disparo repetitivo dos neurônios do COI (núcleo olivar acessório medial, no rato, e núcleos olivares acessórios medial e dorsal, no gato) facilitando sua tendência normal para a atividade rítmica e sincronização. O tremor gerado é de baixa amplitude, alta frequência (8-12Hz), síncrono em músculos antagonistas (co-contração) e em músculos de diferentes

segmentos do corpo e afeta, sobretudo, a musculatura esquelética axial e apendicular proximal. É transmitido, primordialmente, pelos circuitos olivocerebelorreticular (núcleo olivar acessório medial e, no gato, também dorsal → zona vermiana do córtex cerebelar contralateral → núcleo fastigial → núcleo reticular gigantocelular) e olivocerebelovestibular (como o anterior, mas terminando no núcleo vestibular lateral) e, secundariamente, pelo circuito olivocerebelorrúbico (núcleo olivar acessório medial e, no gato, também dorsal → zona paravermiana do córtex cerebelar contralateral → núcleo interpósito → núcleo rubro magnocelular ou paleorrubro). Do tronco cerebral partem os tratos descendentes para medula espinhal, quais sejam: reticuloespinal lateral, vestibuloespinal e rubroespinal. Desses, os mais importantes são o reticuloespinal lateral (principalmente) e vestibuloespinal. O TIH em animais intactos pode ser abolido pela lesão bilateral do COI, pela interrupção bilateral do pedúnculo inferior e pela cerebelectomia total; em contrapartida, não é afetado pela talamotomia, resfriamento ou ablação do córtex motor e interrupção do trato corticoespinal^(44,45). É considerado como um modelo animal de tremor essencial (TE), sendo o mais largamente usado em todo o mundo.

Outra preparação utilizada como modelo de TE, principalmente em primatas não humanos, é a interrupção do pedúnculo cerebelar superior previamente à decussação de suas fibras; a lesão do núcleo denteado proporciona resultados similares^(37,44,45,82,105,247,249). Tais animais não apresentam tremor espontâneo⁽²⁴⁹⁾. Quando injetados com harmalina, no entanto, desenvolvem tremor ipsilateral à lesão com 6-8Hz de frequência, sendo mais comum na musculatura proximal (deltóide, trapézio e periescapulares) e raro nos segmentos distais (dedos); decorre da co-contracção de músculos antagonistas e é síncrono em músculos de diferentes segmentos. Trata-se de um tremor com pronunciado componente postural, o qual persiste ou, por vezes, se acentua durante o movimento⁽⁴⁵⁾. Além das já descritas, comunga de várias outras similaridades com o TIH em animais intactos. O registro celular com microeletrodo evidencia atividade rítmica no COI, atividade esta que é síncrona e de frequência idêntica ao tremor apresentado pelo animal⁽⁸²⁾ e não é alterada pela paralisia muscular induzida por curarização ou pela desaferentação extensa da extremidade com tremor (rizotomia dorsal)^(44,82,105,247). O tremor é abolido pela lesão do COI^(82,105) e não é afetado pelo resfriamento ou ablação do córtex motor,

talamotomia⁽⁴⁴⁾ e completa interrupção do trato corticoespinal^(45,247). Acredita-se que seja também transmitido pelos circuitos olivocerebelorreticuloespinal e olivocerebelovestibuloespinal⁽⁴⁵⁾.

O modelo de tremor produzido pela lesão do quadrante ventromedial rostral do tegmento mesencefálico, mais comumente usado em primatas não humanos, foi popularizado por Poirier et al⁽²⁴⁹⁾. O tremor, contralateral, com uma frequência de 3-6Hz, se manifesta espontaneamente em 30% dos animais e, conforme os estudos *post-mortem*, tal manifestação depende da lesão simultânea da via nigroestriatal, decussação do pedúnculo cerebelar superior e decussação tegmental ventral^(44,249). A harmalina e harmina acentuam o tremor pré-existente, embora ele persista com uma frequência inferior a 6Hz, ou o induzem nos animais que não o apresentam de forma espontânea^(44,45,249). O tremor, espontâneo ou induzido, é tipicamente de repouso, acomete a musculatura distal das extremidades e decorre da contração alternada de agonistas e antagonistas. Trata-se da melhor réplica do tremor parkinsoniano. Várias evidências sugerem que ele seja decorrente da atividade patológica desenvolvida nos sistemas talamocortical e corticoespinal⁽⁴⁵⁾. Por meio do registro com microeletrodo, identificou-se neurônios com descarga rítmica sustentada de 3-6Hz em Vim/VOp; tal padrão de disparo era freqüentemente incrementado pela administração de harmalina e não era modificado pela paralisia muscular com galamina ou pela desaferentação extensa da extremidade com tremor (rizotomia dorsal de C2 a T4). O mesmo padrão de disparo foi observado no córtex motor. Não se sabe, com certeza, se o córtex motor é meramente ativado pela oscilação talâmica ou se ambos estão ativamente envolvidos na tremogênese⁽⁴⁴⁾, embora tenha-se verificado que células talâmicas com disparo rítmico na frequência do tremor continuavam a disparar na mesma frequência mesmo após abolição do tremor pelo resfriamento cortical⁽⁴⁵⁾. Esse tremor pode ser abolido pela lesão do tálamo (talamotomia Vim/VOp), córtex motor (corticectomia motora) e cápsula interna, mas persiste mesmo após completa cerebelectomia ou destruição do sistema olivocerebelar, podendo, inclusive, ser facilitado por estes procedimentos^(44,45,245). Os resultados obtidos com esse modelo, exceto pela espontaneidade do tremor, podem ser também obtidos pela cerebelectomia (em primatas não humanos, mas não em ratos)⁽²⁴⁵⁾ e da decorticação cerebelar total (em macacos e ratos)⁽³⁷⁾, sendo, em ambos os casos, necessária a administração de harmalina. Aparentemente, a desaferentação talâmica produzida por qualquer dos três

procedimentos é a condição *sine qua non* para converter o tálamo, de seu habitual modo retransmissor, para o modo oscilatório. A atividade daí emanada seria transmitida para o córtex motor e daí para os motoneurônios medulares⁽²⁴⁵⁾.

Obviamente, o tremor de alta frequência (8-12Hz), observado nos animais intactos, ocorre também nos dois outros modelos, sobrepondo-se ao seu tremor característico. O tremor rápido (8-12Hz) acomete, além dos músculos afetados por aqueles mais lentos (3-6Hz ou 6-8Hz), músculos axiais e apendiculares proximais não afetados⁽⁴⁴⁾. Em animais com lesão do tronco cerebral (qualquer dos dois tipos de preparação) ou remoção completa do cerebelo, com subsequente degeneração do COI, entretanto, tremor com frequência superior a 6Hz, espontâneo ou após a injeção de harmalina, não é observado^(44,45). Finalmente, apenas o tremor rápido (8-12Hz) é clinicamente observado após a administração de harmalina em macacos não anestesiados decorticados ao nível intercolicular; nessa preparação, onde os dois osciladores (olivar e talâmico) são anatomicamente isolados um do outro, a harmalina induz um ritmo sustentado de 5Hz no tálamo e de 8-9Hz no tronco cerebral baixo⁽⁴⁴⁾.

Para finalizar, cumpre salientar que todos os modelos experimentais de TIH são agudos, não se prestando, pois, aos estudos crônicos. Isto se deve ao fato que a administração repetida diária de harmalina em doses tremogênicas induz ao rápido desenvolvimento de tolerância^(48,49).

O mecanismo de tolerância foi investigado comparando-se três grupos de animais: ratos recebendo a primeira dose de harmalina (ratos sem tolerância), ratos com tolerância induzida por sua administração continuada e ratos geneticamente distônicos, que são refratários aos efeitos tremogênicos da harmalina⁽⁴⁸⁻⁵⁰⁾. Contrariamente aos ratos sem tolerância, que apresentavam ritmicidade olivar espontânea, a qual era incrementada pela administração da harmalina, os ratos com tolerância induzida não apresentavam atividade rítmica sustentada das células olivares induzida pela harmalina. Os ratos geneticamente tolerantes, por sua vez, apresentavam um ritmo de disparo olivar espontâneo significativamente menor; sob efeito da harmalina, no entanto, essas células, similarmente às dos ratos sem tolerância, apresentaram aumento da atividade rítmica. Esses achados sugerem que a não apresentação de TIH nos ratos geneticamente tolerantes se deve não a uma falha da droga em ativar as células olivares, mas sim a uma falha em transmitir adiante essa atividade⁽⁵⁰⁾. Observou-se, também, que a maioria das células de

Purkinje dos animais sem tolerância (8 de 13) respondeu à harmalina com um aumento rítmico da descarga de espículas complexas e supressão prolongada da descarga com espículas simples; tal achado, porém, foi exceção nos animais com tolerância induzida (apenas 1 de 14 células). Em consonância, o incremento do GMPc induzido pela harmalina no córtex cerebelar se mostrou atenuado nos animais com tolerância induzida. Como já vimos, ambos os efeitos induzidos pela harmalina, isto é, a descarga com espículas complexas e o aumento do GMPc, são mediados pela ativação das células de Purkinje pelas fibras trepadeiras. Presume-se, pois, que o fenômeno da tolerância induzida decorra da redução do sincronismo olivar e conseqüente diminuição da ativação das fibras trepadeiras^(48,49).

2.7 Técnicas para a avaliação do tremor em animais

O tipo de tremor (tremor de ação ou de repouso) e sua localização (cefálico, tronco, cauda e patas) são determinados pela simples observação clínica do animal. Já sua intensidade pode ser quantificada utilizando-se técnicas subjetivas (escalas visuais) ou objetivas (mensuração por meio de instrumentos apropriados).

Dentre as escalas visuais, as mais empregadas foram aquelas propostas por Kelly & Naylor⁽³⁸⁻⁴⁰⁾, Sharma, modificada por Biary et al^(227,250) e Suemaru et al⁽²⁵¹⁾, que estão detalhadas, respectivamente, nos quadros 1, 2 e 3. São utilizadas isoladamente ou associadas a alguma técnica objetiva de quantificação do tremor, em cujas situações se observa um elevado índice de concordância entre as duas técnicas^(38-41,199,222,227,229,239,240,250,251).

QUADRO 1 – ESCALA DE KELLY & NAYLOR

Escore	Intensidade do tremor
0	Ausência de tremor
1	Tremor leve de mandíbula e cabeça
2	Intenso tremor cefálico, sem tremor de corpo
3	Leve tremor de todo o corpo
4	Intenso tremor de todo o corpo

Conforme orientação de Suemaru et al, a avaliação deve ser efetuada por um único observador por um período de 15 minutos. O tremor do animal é graduado a cada minuto e o escore final expressa a soma dos 15 escores recebidos.

QUADRO 2 – ESCALA DE SHARMA, MODIFICADA POR BIARY ET AL

Escore	Intensidade do tremor
0	Ausência de tremor
1	Tremor leve
2	Tremor moderado intermitente
3	Tremor moderado persistente
4	Tremor acentuado

Pode-se facilmente inferir pela análise dos quadros 1, 2 e 3 que a Escala de Kelly & Naylor só possibilita a determinação da intensidade global do tremor, enquanto a Escala de Sharma, modificada por Biary et al e a de Suemaru et al permitem a quantificação do tremor para cada região corporal, quais sejam, mandibular, cefálica, tronco, cauda e patas.

QUADRO 3 - ESCALA DE SUEMARU ET AL

Escore	Intensidade do tremor
0	Ausência de tremor
1	Tremor leve ocasional
2	Tremor moderado intermitente
3	Tremor grosseiro interrompido por ocasionais períodos de inatividade
4	Tremor grosseiro, acentuado e contínuo

Um significativo avanço à técnica subjetiva é a avaliação da intensidade do tremor por um ou mais observadores independentes, completamente desconhecedores das circunstâncias experimentais (avaliação cega), utilizando, para tal fim, as filmagens dos animais obtidas durante a pesquisa⁽²⁵²⁾.

Diversos são os instrumentos e técnicas disponíveis para a mensuração do tremor.

Os primeiros sistemas eram bastante simples. Em um deles, o rato era colocado em uma gaiola de plástico rígido e translúcido, que repousava em um suporte de borracha apoiado em uma base composta do mesmo material que a gaiola. Os suaves movimentos da gaiola, provocados pelo tremor do animal, determinavam a deflexão de uma agulha de cristal (como a de um toca-discos) apoiada em um bloco de plástico rígido depositado sobre o teto da gaiola. Tal deflexão da agulha resultava em uma mudança na voltagem de saída do sistema, que era registrada por um polígrafo^(38,40).

Outros instrumentos utilizam transdutores de força, os quais, ativados pelo tremor do animal, geram sinais que alimentam um monitor de tremor, composto por um filtro de passagem e um computador destinado ao armazenamento dos dados e quantificação do tremor⁽²⁵³⁾.

A acelerometria^(254,255) e a eletromiografia^(41,222,227,235,239,240,255) estão entre as técnicas mais freqüentemente empregadas. Nesses casos, os eletrodos devem ser instalados no segmento de interesse previamente à injeção das drogas tremogênicas. A eletromiografia, conquanto possa ser efetivada com eletrodos de superfície, comumente requer a implantação invasiva dos eletrodos. A maior crítica feita a essas técnicas é quanto à dificuldade de obtenção de uma amostra realmente representativa do tremor: a medida da magnitude do TE no homem, por exemplo, pode variar até 50% em avaliações seriadas por acelerometria⁽²⁵⁶⁻²⁵⁸⁾. Deve-se considerar, também, o elevado custo do equipamento. Em geral, os resultados obtidos com a eletromiografia são significativamente superiores àqueles obtidos com a acelerometria.

Uma outra forma de se quantificar o tremor é utilizando-se de um magneto de baixo peso firmemente preso à região do animal cujo tremor se pretende avaliar, como a pata⁽³⁴⁾ ou a cauda⁽²³⁷⁾. O movimento do magneto, provocado pelo tremor, ativa uma bobina, instalada ao redor do magneto ou sob a superfície sobre a qual o animal é colocado. A corrente elétrica gerada é convertida em voltagem, captada por um conversor digital e analisada por um processador de sinal. Avalia-se a freqüência do tremor. Dados referentes à sua intensidade só são obtidos indiretamente. Essa técnica, a eletromiografia e a acelerometria apresentam, como maior vantagem, a possibilidade de poderem ser utilizadas para quantificar o tremor, isoladamente, dos vários segmentos de interesse. A distinção entre o tremor e os movimentos naturais do animal, porém, pode ser bastante difícil.

Optando-se pela técnica ultra-sônica, dois transdutores de 40 kHz são utilizados: um para emitir ondas de ultra-som e outro para recebê-las após reflexão no animal. A movimentação relativa do rato modula a diferença de fase entre os sinais ultra-sônicos transmitidos e recebidos e é essa diferença de fase que é utilizada para a reconstrução de uma onda que represente o movimento relativo do rato. A onda assim obtida é gravada e, posteriormente, analisada. Essa técnica permite distinguir o tremor da atividade locomotora e apresenta como vantagens adicionais, ser de baixo custo, não invasiva e de alta precisão⁽²⁵⁹⁾.

Os sistemas baseados em raios luminosos (infravermelho) são também largamente usados. O sistema consiste de dois arranjos perpendiculares (eixos x e y) instalados 25mm acima do assoalho da área de teste, cada arranjo contendo um número variável de raios infravermelhos (cerca de 15) espaçados 25mm entre si. A concepção do sistema é bastante simples: cada movimento do animal que interrompa um dos raios no eixo x ou y gera um impulso elétrico que é apresentado em um contador digital. A não ser que o animal seja imobilizado, a própria conformação do sistema torna difícil a detecção de comportamentos motores mais complexos do que o mero deslocamento do animal de um local para outro na área de teste^(231,240,260).

Um sistema híbrido, utilizando o infravermelho para a medida da atividade locomotora e o ultra-som para o registro do tremor, já foi também descrito⁽²⁶¹⁾.

Instrumentos de transdução da velocidade ou do deslocamento utilizam, para esse fim, sistemas a LASER. Tanto quanto saibamos, essas técnicas só foram empregadas, até o momento, no homem, demonstrando uma elevada sensibilidade na detecção da frequência e amplitude do tremor⁽²⁵⁵⁾.

Para finalizar, resta-nos apenas abordar o sistema mais recentemente disponibilizado à comunidade científica, a plataforma de força (*force-plate*), que, segundo os autores, é o termo utilizado para os sistemas de mensuração que empregam três ou mais transdutores para definir um plano no qual o deslocamento do centro de força ou pressão pode ser registrado. O aparelho é um conjunto de elementos mecânicos, eletrônicos e de computação que engloba princípios físicos e matemáticos para a avaliação de ações relevantes do animal em observação. É composto por uma superfície rígida, leve, horizontal, com quatro transdutores de força (um em cada canto). Os movimentos do animal sobre a superfície são captados pelos transdutores e processados por um computador. O aparelho pode ser utilizado para medir a atividade locomotora, o tremor global, os movimentos rotacionais e os estereótipos induzidos por drogas como a anfetamina, utilizando-se o software apropriado para cada uma dessas funções^(51,228,231).

2.8 Fisiopatologia do tremor essencial

Durante a maioria dos movimentos naturais, há uma ativação assíncrona das unidades motoras participantes, o que permite que os movimentos sejam executados suavemente. Quando a descarga de diversas unidades motoras se torna sincronizada,

porém, advém o tremor, que pode se manifestar sob a forma de explosões alternadas (recíprocas) ou síncronas de atividade em músculos antagonistas (ex: flexores e extensores de uma articulação)⁽¹⁰⁵⁾.

Os tremores apresentam as seguintes principais características eletrofisiológicas: frequência, ritmo (fase ou tempo) e amplitude. Tais características, bem como suas alterações mediante a aplicação de estímulos periféricos (mecânicos ou elétricos) e centrais (elétricos ou magnéticos), podem ser avaliadas por meio da eletromiografia (EMG) e da acelerometria e constituem verdadeiras assinaturas dos tremores, visto que elas variam na dependência do tipo do tremor.

2.8.1 Fontes oscilatórias

Sob o aspecto fisiológico, três são as possíveis fontes de tremor: oscilação mecânica da extremidade, oscilação gerada pelo reflexo de estiramento e oscilação originada em grupos neuronais do sistema nervoso central^(1,47,105,195,196,210,262).

Conforme modelos matemáticos, os osciladores podem ser de dois tipos: lineares e não lineares⁽⁴⁷⁾. Oscilador linear é aquele que mantém sua frequência e ritmo constantes, mesmo na vigência de fatores externos ao sistema os mais potentes e variáveis. Oscilador não linear, por outro lado, é aquele cuja frequência e ritmo podem variar na dependência de certos fatores externos ao sistema. Os osciladores biológicos, pois, são do tipo não linear, visto que estão sujeitos a diversos fatores, tais como: estado emocional, estresse, fadiga, idade, posição do membro e ciclo sono-vigília, dentre outros. Em conclusão, reprogramação da fase e recrutamento da frequência são propriedades dos osciladores não lineares, independentemente de sua composição: vias centrais, alças mecânico-reflexas ou ambas.

Vejamos, agora, com maior profundidade, os possíveis mecanismos envolvidos na gênese dos tremores:

2.8.1.1 Oscilação mecânica da extremidade

Todos os objetos físicos apresentam propriedades mecânicas que obedecem às leis da física. Um simples modelo de um sistema mecânico é aquele composto por uma massa, caracterizada por sua inércia (I), e uma mola, caracterizada por sua resistência (R). Uma massa (extremidade), acoplada a uma mola (músculos e articulações) de certa

resistência, oscila quando sofre perturbação mecânica. A mera extensão da extremidade superior contra a gravidade constitui uma perturbação dessa natureza. A oscilação resultante pode ser demonstrada através de um acelerômetro de baixo peso, variando sua frequência (F) de articulação para articulação, variação essa dependente da massa oscilante: quanto menor a massa, menor sua inércia e, portanto, maior a frequência (ombro, 1-2.5Hz; cotovelo: 3-5Hz; punho, 8-12Hz; e articulação metacarpofalangeana, 17-30Hz). Por outro lado, quanto maior a resistência da mola, maior a frequência da oscilação; dessa forma, o tremor decorrente da co-contracção (contracção simultânea) de músculos antagonistas (maior resistência) apresenta uma frequência superior àquele decorrente da contracção alternada (recíproca) dos mesmos músculos (menor resistência). Pelo exposto, depreende-se que a frequência de um oscilador mecânico de uma extremidade é diretamente proporcional à sua resistência e inversamente proporcional à sua massa (inércia). De fato, estudos demonstraram que essa relação pode ser expressa, matematicamente, pela seguinte fórmula: $F = \sqrt{R / I}$ ^(1,47,210).

Fatores mecânicos, indubitavelmente, desempenham um importante papel na determinação das características eletrofisiológicas de um tremor⁽²⁶²⁾. Para compreender esse mecanismo, consideremos, por exemplo, um oscilador bem simples, como um pêndulo oscilando em uma frequência predeterminada. Se ele for subitamente retido e então, solto, ele continuará a oscilar com a mesma frequência anterior, mas em uma fase (tempo) diferente daquela original; a esta diferença de fase denomina-se defasagem. Assim, a perturbação mecânica aplicada pode reprogramar a fase do oscilador, mas não recrutar sua frequência. Utilizando o mesmo modelo, imaginemos, dessa vez, um diferente tipo de perturbação mecânica: uma força rítmica, pulsátil, de magnitude superior àquela que move o pêndulo, é a ele aplicada. Nesse caso, não somente a fase do oscilador será reprogramada, mas também sua frequência: o pêndulo passará a oscilar com nova frequência e ritmo, correspondentes àqueles da força pulsátil aplicada⁽⁴⁷⁾.

2.8.1.2 Oscilação causada por reflexos

Os músculos apendiculares estão interconectados à medula espinhal através de alças periféricas, que constituem o substrato anatômico do reflexo de estiramento ou miotático.

O fuso neuromuscular, formado por 3 a 10 fibras intrafusais, está disposto paralelamente às fibras extrafusais. O estiramento destas promove o estiramento da

região equatorial daquelas (a contração dos pólos das fibras intrafusais, inervados por fibras gama, tipo A, oriundas dos motoneurônios gama, também determina estiramento de sua região equatorial; assim, o sistema gama modula o comprimento das fibras intrafusais, sendo o responsável pelo estabelecimento do limiar de excitabilidade dos aferentes dessas fibras), determinando a ativação de seus aferentes, que são de dois tipos: terminações primárias ou anuloespirais, que são fibras IA, terminando na região mais central da fibra intrafusar, e terminações secundárias ou em ramalhete, que são fibras II, ladeando as terminações primárias em ambos os lados. As terminações anuloespirais apresentam resposta predominantemente dinâmica (só emitem sinal enquanto a fibra intrafusar está alterando seu comprimento), mas também estática (emitem sinal enquanto a fibra intrafusar se apresentar estirada); já as terminações em ramalhete só apresentam resposta estática. A excitação das fibras IA determina três respostas distintas: ativação mono ou polissináptica dos motoneurônios alfa que inervam o mesmo músculo; ativação, provavelmente monossináptica, dos motoneurônios alfa que inervam os músculos agonistas; e inibição (fenômeno denominado inibição recíproca), provavelmente dissináptica, dos motoneurônios alfa que inervam os músculos antagonistas, o que se dá pela ativação de um interneurônio inibitório. A via monossináptica está sujeita à inibição pré-sináptica. Os interneurônios da via polissináptica são controlados por vias descendentes inibitórias e excitatórias; é essa a via usada no reflexo de vibração tônica, definido como a atividade induzida pela vibração nas fibras IA, produzindo contração tônica do músculo vibrado. Finalmente, colaterais recorrentes dos axônios dos motoneurônios alfa excitam as células de Renshaw, que são interneurônios inibitórios para os próprios motoneurônios alfa que as excitam: a esse fenômeno denomina-se inibição recorrente^(263,264).

De maneira sucinta, o estímulo inicial para o reflexo miotático é o estiramento das fibras extrafusais. Isso determina o estiramento da região equatorial das fibras intrafusais e, em consequência, a ativação de seus aferentes, os quais, uma vez estimulados, excitam os motoneurônios alfa que inervam o músculo estirado e seus agonistas e inibem os motoneurônios alfa que inervam os músculos antagonistas. A resposta é a contração do músculo estirado e de seus agonistas. Na seqüência, ocorre relaxamento dos músculos envolvidos, graças à atuação das células de Renshaw.

Assim, o reflexo miotático tem como função opor-se às alterações do comprimento muscular produzidas por agentes externos ou mesmo pela mera alteração da posição de um membro. Há, porém, um inevitável retardo entre a aplicação do estiramento e o recrutamento da força muscular. Os retardos ocorrem na detecção do estiramento, na condução dos impulsos nervosos ao longo do arco-reflexo e no tempo requerido pelo músculo para produzir força, uma vez ativado pelos impulsos elétricos. Embora o sistema nervoso lance mão de alguns mecanismos para compensar esses atrasos intrínsecos, eles são, todavia, insuficientes, provendo uma compensação apenas parcial. Cálculos sugerem que, no braço, os reflexos miotáticos geram forças atrasadas, aproximadamente, 50 milissegundos (ms) em relação ao estiramento muscular. Suponhamos que um músculo do braço esteja sendo submetido a um ciclo de estiramento/relaxamento de 10Hz (10 ciclos/segundo = 10 ciclos/1000ms = 1 ciclo/100ms); nessa situação hipotética, é fácil perceber que um atraso de 50ms reforçaria a oscilação, ao invés de se opor a ela. Já a força produzida pelo componente de longa latência do reflexo de estiramento dos músculos do braço tem um atraso intrínseco de cerca de 100ms, o que reforçaria os tremores que ocorressem em uma frequência de aproximadamente 5Hz (5 ciclos/segundo = 5 ciclos/1000ms = 1 ciclo/200ms)⁽¹⁹⁶⁾.

Sob a maioria das condições, o reflexo miotático parece ter um ganho relativamente pequeno, raramente recrutando força suficiente para compensar plenamente qualquer estiramento aplicado, o que pode ser prontamente verificado no cotovelo. Se essa articulação for mantida em um ângulo de 90°, com a palma voltada para cima, e um peso inesperado for colocado sobre a palma, a mão move-se para baixo e o cotovelo é estendido. Um reflexo de estiramento ocorre, então, no bíceps, fazendo com que a extensão do cotovelo seja menor que aquela que teria ocorrido não tivesse sido o reflexo ativado, não obstante sua insuficiência para retornar a mão à sua posição original. Apenas com o movimento voluntário pode a posição inicial da mão ser restabelecida⁽¹⁹⁶⁾.

Assim, a alteração da posição de um membro, via reflexo miotático, determina a contração do músculo estirado. Essa contração, como acima citado, reposiciona o membro, mas não na posição original, o que pode novamente ativar o reflexo de estiramento e assim por diante. Essas contrações rápidas, continuadas, na tentativa de corrigir a posição do membro, acabam por determinar um tremor. De fato, esse parece

ser o mecanismo envolvido na gênese do tremor fisiológico, o qual pode ser exacerbado pela sincronização ou aumento dos impulsos aferentes, através, por exemplo, da sensibilização dos fusos neuromusculares pela adrenalina ou hormônios tireoidianos^(1,262).

Já vimos que os reflexos de estiramento podem ser o oscilador responsável pelo tremor fisiológico e reforçar um tremor em atividade. Mas, seria possível que eles, isoladamente, pudessem gerar tremor patológico? Para que isso ocorresse, seria necessário que o reflexo de estiramento apresentasse não apenas um atraso de fase, mas, também, força suficiente para produzir um substancial ganho reflexo. Se os reflexos, usualmente, não têm um ganho suficiente para produzir tremor, quanto teríamos nós que altera-lo para que oscilações ocorressem espontaneamente? Além disso, em que frequência o membro oscilaria se isso ocorresse? A vibração, como já mencionado, é um potente estímulo para os aferentes anuloespirais dos fusos neuromusculares: trata-se do reflexo da vibração tônica, em que a intensa e sincronizada atividade desenvolvida nas fibras IA excita os motoneurônios alfa pela via polissináptica, produzindo contração tônica do músculo vibrado, que se deve ao aumento do ganho do reflexo. Voltemos, agora, ao exemplo prévio da extensão do cotovelo: quando essa articulação é estendida, o estiramento muscular, por si só, aumenta a descarga dos fusos neuromusculares do bíceps. Imaginemos, então, que um estímulo vibratório, cuidadosamente controlado, seja aplicado ao bíceps precisamente nesse instante, moldado na resposta normal do fuso ao estiramento: isso suplementaria, sobremaneira, a descarga fusar e o ganho do reflexo. Utilizando-se esse modelo experimental, observa-se que, a partir do ponto em que o ganho do reflexo atinge um determinado valor, o tremor do cotovelo pode ser facilmente desencadeado no homem. A frequência média do tremor assim obtido é de 4.4Hz, podendo alcançar 6Hz quando os indivíduos tentam co-contrair o bíceps e o tríceps maximamente. Por várias razões, é difícil calcular o quanto o ganho do reflexo natural é aumentado pela adição do estímulo vibratório. Entretanto, uma estimativa grosseira sugere que, na maioria dos indivíduos sensíveis, o ganho do reflexo tem que ser aumentado aproximadamente 10% para que o tremor ocorra durante uma leve co-contração no cotovelo (bíceps e tríceps)⁽¹⁹⁶⁾.

Pode-se concluir, pois, que a alça do reflexo miotático é uma possível fonte para a indução dos tremores patológicos. Atrasos intrínsecos aí ocorrem espontaneamente e

o ganho do reflexo necessitaria ser aumentado relativamente pouco (pelo menos no cotovelo) para que oscilações ocorressem em uma frequência similar àquela observada nos tremores patológicos⁽¹⁹⁶⁾.

Embora separadas por razões didáticas, a oscilação mecânica da extremidade e a oscilação causada por reflexos atuam, em conjunto, como uma única entidade: a oscilação mecânico-reflexa.

2.8.1.3 Osciladores centrais

Esse tema já foi devidamente abordado em tópicos anteriores, razão pela qual faremos apenas uma breve revisão.

Certos grupos neuronais do sistema nervoso central, sobretudo o complexo olivar inferior (COI), núcleos talâmicos ventral intermédio / ventral oral posterior (Vim/VOp), globo pálido interno (GPI) e medula espinhal, mas também o córtex sensitivo-motor, núcleos da rafe e núcleos reticulares, dentre outros, podem apresentar atividade oscilatória. Tal atividade pode ser espontânea, contínua, como no COI, ou potencial, latente, como em Vim/VOp^(1,195). Tais conjuntos neuronais constituem os denominados osciladores fisiológicos.

Duas características celulares parecem ser imprescindíveis para a gênese do tremor: ritmicidade e sincronização da atividade oscilatória.

A ritmicidade foi muito bem estudada no COI, um dos principais osciladores fisiológicos. Suas células disparam, espontaneamente, em frequências variando de 4 a 12Hz. Verificou-se que essa propriedade parece ser uma conseqüência da hiperpolarização cálcio-dependente e potássio-mediada das células olivares, a qual induz uma despolarização rebote mediada por uma espícula de cálcio de baixa voltagem. A autopropagação desse processo é o substrato da atividade oscilatória^(1,44,195,205,210).

A atividade oscilatória em neurônios individuais seria, provavelmente, de pouca conseqüência, não fosse pelo fato de que as oscilações podem ocorrer sincronamente em uma grande população de células, produzindo um efeito muito mais pronunciado no sistema motor do que se o mesmo número de células disparasse assincronamente. Além disso, a oscilação síncrona é muito menos sensível às interferências externas⁽¹⁹⁶⁾. A manifestação clínica desse disparo sincronizado seria o tremor. Novamente, estudos do

COI demonstraram que a sincronização é secundária ao acoplamento eletrônico das células olivares facilitado pelas sinapses dendrodendríticas contendo junções tipo *gap*^(1,44,195,205,210).

A patologia responsável pelo tremor, dessa forma, não necessitaria produzir uma oscilação *de novo*; ela poderia, simplesmente, acentuar a atividade de um oscilador fisiológico⁽¹⁹¹⁾. De fato, muitos dos osciladores centrais fisiológicos são fontes potenciais de tremor^(1,195).

Vimos que são três as fontes possíveis de tremor. Embora um determinado tipo de tremor possa ser originado em qualquer uma delas, sua expressão clínica final depende do resultado da complexa interação entre as propriedades mecânicas do membro, mecanismos reflexos e osciladores centrais (quando o tremor tem origem central)⁽²⁶²⁾. Como o reflexo miotático segmentar e a mecânica do membro compreendem a via final comum de todas as formas de tremor⁽¹⁹¹⁾, tal posição privilegiada lhes permite influenciar a expressão clínica de qualquer tremor. Uma possível exceção a essa premissa seria o tremor gerado em um oscilador central sem *feedback* sensorial, o qual, teoricamente, manteria suas propriedades eletrofisiológicas independentemente de qualquer estímulo periférico. Entretanto, não se conhece nenhum oscilador central com essas características⁽⁴⁷⁾. As vias motoras são integradas o suficiente de forma que nenhuma fonte de tremor pode ser completamente isolada dos efeitos do *feedback* sensorial gerado por sua atividade. Em conclusão, qualquer tremor, mesmo os de origem em osciladores centrais, cuja existência independe do mecanismo mecânico-reflexo, pode ser influenciado pelo *feedback* sensorial⁽¹⁹¹⁾. Diferem entre si, no entanto, quanto ao grau de interferência sofrido às manipulações do mecanismo mecânico-reflexo, como veremos em breve.

Uma forma comum de avaliar o papel do mecanismo mecânico-reflexo no tremor é alterar a massa do segmento corpóreo com oscilação e medir a mudança na frequência do tremor⁽⁴⁷⁾. Em geral, as seguintes respostas podem ocorrer quando cargas inerciais (acréscimos de massa) são usadas para avaliar o tremor da mão (acelerometria) e a eletromiografia (EMG) do antebraço:

- a. Ausência de sincronização da atividade eletromiográfica, não obstante a indução de oscilação rítmica do membro. Aumento adicional da inércia determina redução da frequência (F). Conclusão: o tremor resulta, basicamente, das propriedades mecânicas da mão. Exemplo: tremor fisiológico.

- b. Evidência eletromiográfica de recrutamento de unidades motoras, havendo diminuição da F de oscilação da mão e do recrutamento eletromiográfico, freqüências estas que são iguais. Assim, a F de oscilação da mão (punho) é imposta ao padrão eletromiográfico, isto é, o sistema de oscilação muscular dita a F de recrutamento de unidades motoras através do *feedback* sensorial. Conclusão: o tremor decorre da perturbação do arco reflexo e da mecânica do membro. Exemplo: alguns casos de tremor fisiológico exacerbado.
- c. Previamente à adição de carga, a oscilação mecânica da extremidade e o recrutamento eletromiográfico têm a mesma F. Após a adição de carga, duas freqüências distintas podem ser identificadas pela acelerometria: uma oscilação de menor F, correspondente à F da oscilação mecânico-reflexa, e uma oscilação de maior F, associada ao recrutamento eletromiográfico. Conclusão: a oscilação de alta F decorre de um oscilador central, visto que sua F não diminui com o incremento da carga e não apresenta nenhuma relação óbvia com o comprimento do arco reflexo, ou seja, com o tempo de condução na alça. Exemplo: estádios iniciais do TE.
- d. A oscilação mecânica e o recrutamento eletromiográfico apresentam a mesma F espontaneamente e após a adição de carga. Conclusão: a F decorre de um oscilador central, não desempenhando a mecânica do membro ou o reflexo de estiramento um papel maior no ritmo da oscilação. Exemplo: maioria dos casos de TE.

O papel do mecanismo reflexo pode ser também estudado introduzindo-se estímulos mecânicos ou elétricos nas alças reflexas periféricas (modificação da retroalimentação na alça reflexa) e observando-se seu efeito sobre o padrão (ritmo, fase) do tremor. Em um estudo⁽²⁶²⁾ realizado em pacientes com TE e doença de Parkinson (DP), registrando-se o tremor do punho com um acelerômetro e a atividade eletromiográfica dos músculos do antebraço (flexor radial do carpo e extensor ulnar do carpo) com eletrodos de superfície, um motor de torque controlado por computador foi usado para a introdução aleatória de perturbações mecânicas extensoras no punho (estiramento do flexor radial do carpo). Comparando-se a EMG antes e após a aplicação da perturbação mecânica, foi possível determinar em que extensão o tempo das explosões do tremor diferiu daquele previsto para sua ocorrência, não tivesse sido a perturbação aplicada. Baseados na diferença entre o tempo previsto e real das

explosões eletromiográficas, os autores determinaram o que chamaram de índice de reprogramação: um índice = 0 indicaria ausência de efeito da perturbação mecânica no tempo das explosões do tremor e um índice = 1 indicaria completa reprogramação do tempo do tremor. O índice de reprogramação foi significativamente diferente entre os pacientes com TE (0.64 ± 0.16) e DP (0.16 ± 0.19), apenas 2 dentre 13 pacientes com DP apresentando índice de reprogramação similar àquele observado nos pacientes com TE. Tais resultados sugerem que o TE é mais responsivo que o tremor parkinsoniano às perturbações mecânicas infligidas na alça reflexa periférica. Ainda segundo os mesmos autores, estudos prévios sugerem que o índice de reprogramação do tremor fisiológico seria próximo de 1. Em uma tentativa de explicar esses achados, os autores conjecturam que, considerando-se a distância entre a fonte do tremor e o local onde a perturbação mecânica aplicada resulta em descargas aferentes altamente sincronizadas, espera-se que tremores oriundos de fontes periféricas, como o tremor fisiológico, sofram muito mais o efeito das perturbações periféricas (maior índice de reprogramação) do que aqueles de origem central. Sugerem também que os sinais aferentes resultantes da perturbação mecânica podem similarmente interagir com os osciladores centrais responsáveis pelo TE e tremor parkinsoniano. Todavia, com as maiores distâncias de condução e com o aumento do número de sinapses, os impulsos chegando aos centros mais altos devem ser menos sincronizados e potentes e, portanto, menos prováveis de reprogramar uma oscilação estabelecida. Sendo o índice de reprogramação do tremor parkinsoniano inferior ao do TE, o oscilador responsável por aquele (provavelmente o sistema talamocortical) deve estar localizado mais alto no neuroeixo que o oscilador responsável por este (provavelmente o sistema olivocerebelar).

Em um estudo muito similar ao anterior, por outro lado, significativa reprogramação do tremor ocorreu na maioria dos pacientes parkinsonianos avaliados⁽¹⁰⁵⁾.

Estudos posteriores, porém, demonstraram que a reprogramação dependia muito mais da amplitude do tremor e da intensidade da perturbação mecânica ou elétrica aplicada que da etiologia do tremor⁽⁴⁷⁾.

Sintetizando-se esses achados, observa-se que cargas mecânicas e perturbações rítmicas periféricas (mecânicas ou elétricas) têm pequeno ou nenhum efeito na frequência do TE, embora possam interferir em seu ritmo e amplitude^(5,47,61,195,265).

Finalmente, outras pesquisas demonstraram a ausência de correlação entre a frequência do TE e a velocidade de condução do nervo ou o tempo na alça reflexa^(5,61).

Pode-se concluir, portanto, que as propriedades neurofisiológicas do TE são consistentes com uma fonte de oscilação central influenciável por vias somatossensitivas reflexas^(47,195).

Não obstante, a adequada resposta do TE aos beta-bloqueadores, à semelhança do tremor fisiológico exacerbado (aparentemente gerado pela fonte mecânico-reflexa), e a ação presumivelmente periférica dessas drogas, suscitou a hipótese de uma origem periférica para o TE, tendo, como fonte, o sistema mecânico-reflexo⁽¹⁰⁵⁾. A nosso ver, porém, os fatos apresentados não permitem inferir a hipótese sugerida. Vejamos algumas das razões. Admite-se, hoje, além de qualquer dúvida razoável, a origem central do tremor parkinsoniano. No entanto, esse tremor também é responsivo ao propranolol. Inicialmente, pensou-se que sua ação na DP se devesse exclusivamente ao antagonismo ao estímulo adrenérgico desencadeado em situações de ansiedade e estresse⁽⁷³⁾. Avaliações posteriores, porém, sugeriram que o propranolol de liberação lenta melhorava o tremor de repouso da doença de Parkinson em cerca de 50%, e não apenas nas situações mencionadas⁽¹⁾. Não se questiona a ação periférica dos beta-bloqueadores, embora seu sítio específico de ação não tenha sido esclarecido. Especula-se que sejam os receptores beta-adrenérgicos presentes nas fibras extrafusais e nos fusos musculares. O bloqueio dos receptores das fibras extrafusais encurtaria a duração da contração muscular pela redução da fusão das contrações tetânicas incompletas e a inibição dos receptores dos fusos musculares bloquearia o “ganho” na alça reflexa periférica. Assim, a atuação nos dois sítios, isolada ou conjuntamente, poderia redundar em redução do tremor^(71,73). Mencionamos anteriormente, porém, que, como o reflexo miotático segmentar e a mecânica do membro compreendem a via final comum de todas as formas de tremor⁽¹⁹¹⁾, tal posição privilegiada lhes permitiria influenciar a expressão clínica de qualquer tremor. Isso pode perfeitamente explicar o alívio do tremor fisiológico exacerbado, TE e tremor parkinsoniano proporcionado pelos beta-bloqueadores. Além disso, similarmente a todas as demais drogas com eficácia comprovada no tratamento do TE, que apresentam ação central, uma ação central para os beta-bloqueadores já foi também proposta por alguns autores, a qual se daria pela sensibilização da atividade GABAérgica^(74,75).

A evidência final para a origem não periférica do TE foi provida por estudos experimentais em modelos animais dessa desordem. Nesses modelos, a extensão da participação do mecanismo mecânico-reflexo na gênese do tremor pode ser avaliada pela interrupção da alça reflexa segmentar por meio da rizotomia dorsal múltipla, promovendo completa desaferentação do membro tremulante. Persistindo o tremor inalterado após esse procedimento cirúrgico, pode-se, obviamente, descartar a origem periférica do tremor e presumir uma origem central para o mesmo. Pois bem, verificou-se nesses estudos que a completa desaferentação do membro tremulante em macacos e gatos não ocasionou nenhuma alteração da frequência e ritmo do tremor^(44,82,105,233,234,241,247). Curiosa, também, é a ausência de tremor fisiológico, presumivelmente originado no sistema mecânico-reflexo, em pacientes com tabes dorsalis, uma doença na qual ocorre extensa desaferentação⁽²⁶²⁾, reforçando a hipótese da origem periférica desse tremor.

Além de perturbações periféricas, pode-se também aplicar perturbações centrais para se avaliar seu efeito sobre o tremor. Para tal fim utiliza-se a estimulação magnética transcraniana (EMT).

Em um estudo⁽²⁶⁶⁾, utilizou-se a EMT do córtex motor contralateral ao tremor em pacientes com TE e com tremor postural parkinsoniano. Verificou-se que o tremor era similarmente reprogramado em ambos os grupos e que seus índices de reprogramação eram praticamente idênticos. Algumas significativas diferenças foram, porém, observadas. No grupo parkinsoniano o reaparecimento do tremor mostrou-se atrasado comparado à fase do tremor pré-estímulo e a frequência do tremor pós-estímulo, transitoriamente encurtada. Em contraste, no grupo com TE o tremor reapareceu após uma latência fixa e sua frequência não foi modificada pelo estímulo. Esses resultados sugerem uma origem central para ambos os tremores e que os mecanismos osciladores responsáveis pelo TE e pelo tremor postural da DP devem ser distintos, considerando-se a diferença das respostas observadas entre esses dois grupos e, ainda, que o córtex motor desempenha um papel mais direto na patogênese do tremor parkinsoniano que do TE. Outros autores, também utilizando a EMT do córtex motor, constataram, em pacientes com TE, a normalidade da excitabilidade cortical, limiar de excitabilidade motora e latência motora⁽⁴⁷⁾.

2.8.2 Oscilador central do tremor essencial e hipótese olivocerebelar

Estando esclarecida, além de qualquer dúvida razoável, a origem central do TE, o próximo passo é a determinação da localização de sua fonte geradora.

A beta-carbolina é um alcalóide alucinógeno encontrado em alta concentração em três vegetais: *Peganum harmala*, trepadeiras do gênero *Banisteriopsis* e *Psychotria viridis*^(217,218). Possui quatro derivados principais: harmane, harmina, harmalol e harmalina.

A harmina e o harmane induzem, no homem, conforme raros relatos, um tremor predominantemente cinético nas extremidades e tronco, com características que se assemelham ao TE^(47,265). Além disso, em um estudo prospectivo com grupo controle objetivando identificar fatores ambientais provavelmente envolvidos na gênese da forma esporádica do TE, correspondente a quase 50% do total de casos, o papel desses dois alcalóides foi investigado, demonstrando-se que os níveis séricos do harmane (mas não da harmina) estavam significativamente aumentados nos portadores de TE⁽²⁶⁷⁾.

Dos derivados da beta-carbolina, a harmalina é a mais conhecida. Tem sido há longo tempo empregada em modelos experimentais de tremor. De fato, o TIH em animais de laboratório intactos, especialmente ratos, gatos e macacos, é, de longe, o mais popular modelo experimental de TE⁽⁴⁷⁾. O tremor por ela induzido comunga de muitas das características clínicas, eletromiográficas e farmacológicas do TE humano: trata-se de um tremor de ação (postural e cinético), de baixa amplitude, alta frequência (7-12Hz) e usualmente síncrono em músculos antagonistas (co-contração)⁽⁴⁴⁻⁴⁷⁾, sendo aliviado pelo propranolol^(35,38,46,205) e por drogas agonistas GABAérgicas (etanol, diazepam e barbitúricos)^(46,47,205,234,236).

Conforme exaustivamente revisto, os achados experimentais indicam que a harmalina exerce seu efeito tremogênico, primariamente, no COI, aumentando a ritmicidade e sincronização inerentes às suas células. Os impulsos aí gerados são então transmitidos, através dos circuitos olivocerebelofastigiorreticular e olivocerebelofastigiovestibular e dos tratos reticuloespinal lateral e vestibuloespinal, para os motoneurônios medulares. Outros impulsos, aparentemente de menor importância, atingem os motoneurônios medulares através do circuito olivocerebelointerpositorrúbico e do trato rubroespinal.

Embora não tenhamos encontrado nenhuma evidência nesse sentido, exceto por sua possibilidade baseada na circuitaria anatômica conhecida, alguns autores referem que a

atividade oscilatória olivar também se propaga, através do cerebelo, para o núcleo rubro, tálamo (Vim/VOp) e córtex motor e daí, via trato corticoespinhal, para os motoneurônios medulares. Segundo os mesmos autores, esse é provavelmente o circuito que assume maior importância no homem^(47,195,196).

O estudo dos modelos animais é uma das abordagens mais promissoras para a compreensão dos mecanismos do tremor. Uma questão de maior importância é definir se um dado modelo é realmente similar à doença no homem. Esse problema pode ser elegantemente resolvido quando tanto a doença humana quanto o modelo animal apresentam anormalidades histológicas similares. Tal é o caso, por exemplo, da DP. No TE humano, entretanto, nenhuma anormalidade morfológica foi até o presente identificada. Em tais circunstâncias, a comparação se baseia na similaridade das características clínicas da doença humana e do modelo animal⁽⁴⁷⁾. Levando-se em conta esses preceitos e os achados já relatados, o TIH em animais de laboratório intactos tem sido aceito como um modelo adequado para o estudo do TE humano.

Considerando-se a ritmicidade espontânea das células olivares, o efeito tremogênico dos derivados da beta-carbolina, as similaridades entre o TE e o TIH, o incremento do ritmo e sincronização olivar pela harmalina e a amplificação dos impulsos olivares no cerebelo, foi proposta a hipótese olivocerebelar para o TE humano. Segundo essa hipótese, os pacientes com TE apresentam sincronização aumentada e ritmicidade neuronal de 4-12Hz em suas olivas. Isso poderia ser resultado das propriedades alteradas da rede olivar (aumento das conexões dendrodendríticas ou das junções tipo *gap*); da alteração da neuromodulação da rede olivar (hipoatividade do sistema GABAérgico ou hiperatividade do sistema 5-HTérgico)^(195,196); do aumento anormal da condutância de membrana ou de uma combinação desses mecanismos, o que justificaria a normalidade dos estudos *post-mortem*. As oscilações olivares poderiam ser amplificadas no cerebelo, resultando em recrutamento do tálamo, córtex motor e núcleos do tronco cerebral (figura 4)⁽¹⁹¹⁾.

A origem central do TE, como vimos, foi determinada, fundamentalmente, com base em estudos neurofisiológicos realizados no homem. Já a hipótese olivocerebelar foi avançada considerando-se as similaridades entre o TE humano e o TIH em animais de laboratório. Presume-se, pois, que o TE seja a expressão clínica de uma disfunção, de natureza ainda incerta, do sistema olivocerebelar. Mas, em estudos realizados no homem, que evidências apóiam essa hipótese?

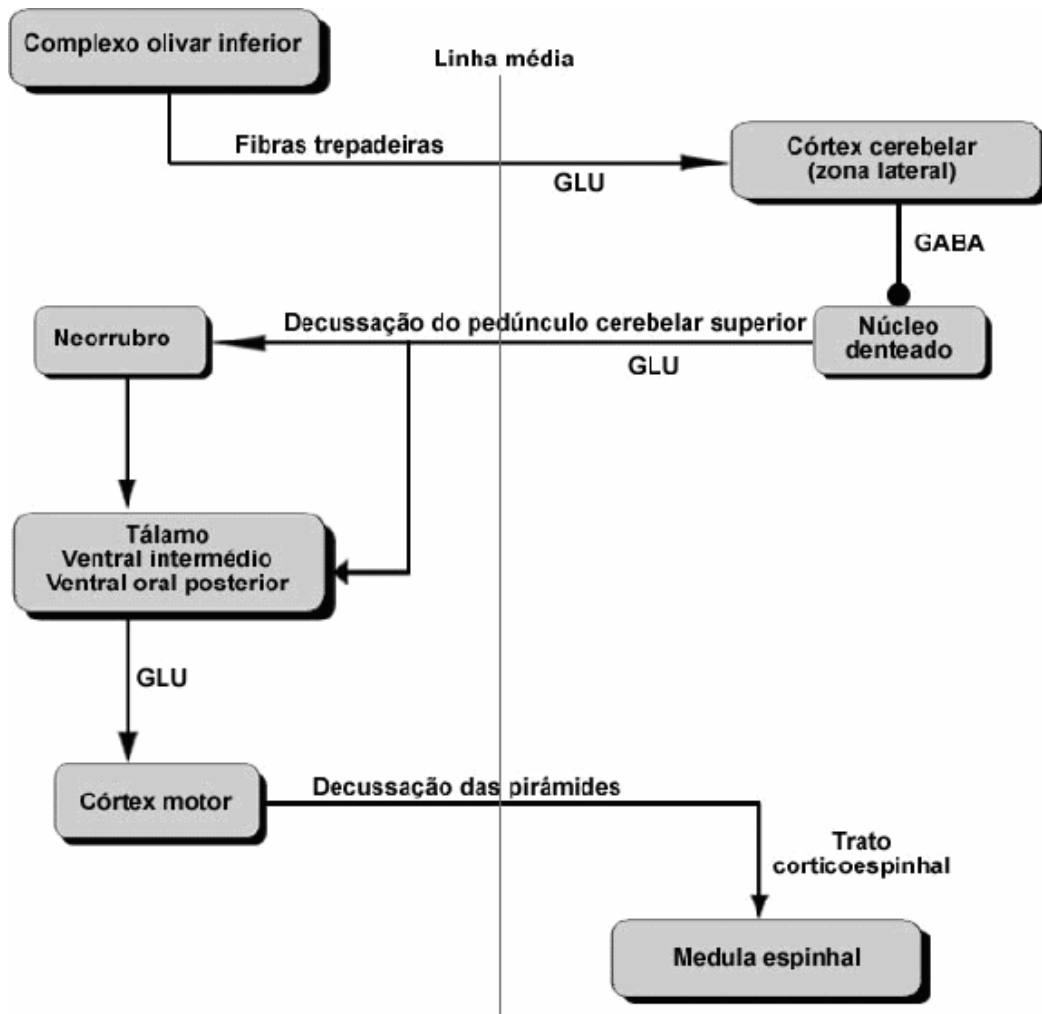


Figura 4 – Circuito olivocerebelodentotalamocorticoespinal.

Legenda:

GLU = glutamato

GABA = ácido gama-aminobutírico

Corroborando a hipótese olivocerebelar, as células do COI, como já mencionado, apresentam uma ritmicidade a elas inerente, disparando, espontaneamente, na mesma frequência do TE: cerca de 8-12Hz^(5,44). É interessante notar que a frequência do TE declina com a idade: em pacientes jovens é de 8-12Hz, enquanto nos pacientes idosos pode cair para 4-6Hz. Esse achado sugere que o oscilador anormal no TE é uma desordem do oscilador central normal de 8-12Hz, ou seja, o COI⁽²¹⁰⁾. A redução da frequência do tremor com o aumento da idade poderia refletir mudanças relacionadas à idade no sistema nervoso central⁽⁶¹⁾.

Supondo-se que o TE realmente decorra de uma disfunção olivocerebelar, seria de se esperar que os portadores dessa desordem apresentassem, ao exame neurológico, alguma manifestação de desordem da função cerebelar. De fato,

anormalidades sutis dessa disfunção podem ser detectadas no TE. Tremor de intenção, por exemplo, é uma delas^(1,5,47,54,61,265), podendo incidir em até 15%⁽¹⁾ ou mesmo 50% dos pacientes⁽²⁶⁵⁾, sobretudo nos casos avançados da doença. Outras anormalidades são a hipermetria⁽²⁶⁵⁾ e a dificuldade para caminhar sobre uma linha com um pé à frente do outro (“tandem gait”)^(3,5,6,47,60,61,64,265), as quais são mais freqüentes na vigência do tremor de intenção⁽²⁶⁵⁾. Só muito raramente, porém, o distúrbio de locomoção atinge relevância suficiente ao ponto de constituir um empecilho para o paciente⁽⁴⁷⁾. Segundo alguns esses achados podem ser interpretados como evidência de uma disfunção cerebelar progressiva no TE⁽²⁶⁵⁾.

Evidência adicional de disfunção cerebelar provém de estudo dos movimentos balísticos do punho. O padrão eletromiográfico normal do movimento balístico de uma articulação consiste na explosão inicial da musculatura agonista, seguida por uma explosão da musculatura antagonista e, então, por uma segunda explosão da musculatura agonista. A anormalidade típica nas cerebelopatias é o retardo na explosão antagonista e na segunda explosão agonista. Alguns estudos têm demonstrado um pequeno retardo na segunda explosão agonista em pacientes com TE. Tal retardo, porém, pode ser alternativamente interpretado como uma conseqüência do próprio tremor, ao invés de sua causa⁽⁴⁷⁾.

Uma outra linha de pistas indiretas resulta da observação clínico-radiológica de portadores de TE que sofreram isquemia ou hemorragia encefálica. Abolição contralateral do tremor já foi relatada em pacientes com TE vítimas de isquemia ou hemorragia talâmica afetando o núcleo Vim⁽²⁶⁸⁻²⁷⁰⁾ isquemia ou hemorragia da cápsula interna^(270,271), isquemia do córtex sensitivo-motor⁽²⁷¹⁾, isquemia envolvendo o trato corticoespinal no centro semi-oval ou na ponte^(5,271,272) e isquemia provavelmente comprometendo o trato rubroespinal na ponte⁽²⁷³⁾. Também já foi reportado um caso de alívio ipsilateral do tremor em um paciente que apresentou isquemia da parte superior de um hemisfério cerebelar acometendo seus núcleos profundos⁽²⁷⁴⁾. Como podemos observar, todas as estruturas ou vias comprometidas pela doença cerebrovascular, tendo como resultado o alívio unilateral e permanente do tremor, são integrantes dos circuitos transmissores da atividade do sistema olivocerebelar.

Interessantes são também os estudos neurofisiológicos realizados por estimulação magnética transcraniana (EMT) do córtex cerebelar. Sabe-se que, em indivíduos sadios, a estimulação com alta freqüência ($\geq 5\text{Hz}$) aumenta a excitabilidade

do córtex cerebelar, enquanto que a estimulação com baixa frequência (1Hz) a diminui. EMT com baixa frequência foi aplicada sobre o cerebelo, na região suboccipital, em 10 portadores de TE. A intensidade do tremor foi quantificada, por meio de métodos clínicos e acelerométricos, pelo avaliador “cego” independente, cinco minutos antes e cinco e sessenta minutos após a estimulação. Redução significativa da intensidade do tremor foi constatada na avaliação realizada cinco minutos após a sessão⁽²⁷⁵⁾. Tais achados sugerem que o córtex cerebelar está hiperativo no TE. Sabe-se também que a estimulação cerebelar em indivíduos normais provoca inibição do córtex motor (MI) contralateral após uma latência de cerca de 5-7 milissegundos; tal resposta, aparentemente, é mediada pela via cerebelotalamocortical: a excitação das células de Purkinje do córtex cerebelar provocaria inibição dos núcleos denteado e interpósito, bloqueando seu efeito excitatório no tálamo e assim impedindo que o tálamo exerça sua função ativadora sobre o córtex motor. Essa inibição encontra-se preservada em pacientes com lesão das vias cerebelares aferentes, mas ausente na presença de lesão cerebelar ou de suas vias eferentes. Pelo exposto, depreende-se que a integridade da via cerebelotalamocortical pode ser indiretamente avaliada pelo estudo da inibição da área motora induzida pela estimulação cerebelar contralateral. Esse estudo é realizado utilizando-se a técnica do estímulo pareado (dois estímulos: condicionante e teste) e da medida da amplitude dos potenciais evocados motores (potenciais de ação). Como o TE predomina na parte distal dos membros superiores, inicia-se o procedimento aplicando o denominado estímulo-teste sobre a área de representação da mão no córtex motor, o qual determina o aparecimento de potenciais evocados motores que podem ser captados através de um eletrodo de superfície do eletromiógrafo colocado em algum músculo da mão contralateral ao córtex motor, como, por exemplo, o primeiro interósseo dorsal. O potencial evocado motor gerado pode ser mono ou, mais comumente, bifásico. Medindo-se a distância entre seus picos (superior e inferior) obtém-se sua amplitude. Em seguida, o procedimento é repetido, utilizando-se, dessa vez, o estímulo pareado: nessa situação, a aplicação do estímulo-teste é imediatamente precedida (cerca de 6 milissegundos) pela aplicação do chamado estímulo condicionante sobre o cerebelo (“condiciona” a inibição do córtex motor) contralateral à área motora cortical. Novamente, a amplitude do potencial evocado motor gerado pelo estímulo-teste é medida. Estando íntegra a via cerebelotalamocortical e, portanto, operante a inibição do córtex motor pelo córtex cerebelar, espera-se que a amplitude do potencial evocado motor registrado na

segunda situação seja menor do que a daquele registrado na primeira (sem o estímulo condicionante)^(276,277). Curiosamente, EMT, utilizando a técnica do estímulo pareado, realizada em nove portadores de TE e dez controles, não mostrou qualquer diferença entre os dois grupos. Esse achado sugere que, se a atividade oscilatória anormal no TE é de fato transmitida pela via cerebelotalamocortical, essa oscilação não se origina no córtex cerebelar, mas sim em alguma das fontes de origem das aferências cerebelares como, por exemplo, o complexo olivar inferior⁽²⁷⁶⁾. Em um estudo recente realizado pelo mesmo grupo, avaliou-se o efeito da estimulação crônica do núcleo ventral intermédio (Vim) do tálamo na via cerebelotalamocortical, utilizando a mesma técnica do estímulo pareado empregada no estudo prévio. Seis portadores de TE submetidos à cirurgia foram testados em três situações distintas, de forma randomizada: estimulador ligado utilizando-se os parâmetros ótimos para o alívio do tremor, estimulador ligado ajustado para a metade da frequência ótima e estimulador desligado. Nove indivíduos sadios serviram como controles. Estando o estimulador desligado, verificou-se ausência de supressão cortical pela estimulação cerebelar; como o estudo prévio demonstrou a integridade da via cerebelotalamocortical no TE, os autores sugeriram que esse achado fosse decorrente do “efeito lesão mecânica” exercido pelo eletrodo implantado em Vim (ver efeito microtalamotomia na parte referente ao tratamento cirúrgico). A ativação do estimulador talâmico, porém, restaurou a inibição do córtex motor pelo estímulo condicionante (cerebelar), mais evidente com os parâmetros ótimos de estimulação do que com metade da frequência ótima. Esse resultado, o incremento da supressão cortical pelo estímulo cerebelar contralateral, indica que a estimulação crônica de Vim atua como ativadora da via cerebelotalamocortical⁽²⁷⁷⁾.

Excetuando-se a tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM) do crânio, esperadamente normais, considerando-se a ausência de anormalidades nos estudos de necrópsia, e a tomografia computadorizada por emissão de fóton único (single photon emission computed tomography – SPECT), também normal, provavelmente devido à sua sensibilidade ainda insuficiente para estudos funcionais dessa natureza, os demais exames de neuroimagem encefálica têm em muito contribuído para uma melhor compreensão da fisiopatologia do TE.

A despeito da experiência ainda muito pequena e incipiente, a quantificação *in vivo* dos metabólitos intracelulares encefálicos em portadores de TE, através da

espectroscopia por RM, parece ser uma técnica bastante promissora⁽²⁷⁸⁻²⁸⁰⁾. Os metabólitos N-acetilaspártato (NAA), creatina (Cr), colina (Cho) e lactato (Lac), bem como as relações (frações) NAA/Cr e NAA/Cho, foram quantificados no vérmis e, bilateralmente, no hemisfério cerebelar, núcleo denteado, núcleo rubro, tálamo e gânglios da base de portadores de TE e indivíduos-controle. Verificou-se uma redução significativa e simétrica (bilateral) das relações NAA/Cr^(278,280) e NAA/Cho⁽²⁷⁸⁾ nos hemisférios cerebelares (mas não nas outras estruturas examinadas) daqueles quando comparados a estes. Tais anormalidades metabólicas, sugestivas de perda ou dano neuronal⁽²⁷⁹⁾, apontariam para uma etiologia neurodegenerativa do TE; entretanto, elas podem ser meramente indicativas de uma anormalidade das dimensões ou do número de sinapses neuronais⁽²⁷⁸⁾. Estudos de necrópsia mais refinados, analisando anormalidades tão discretas como as sugeridas, são necessários para sustentar ou descartar as possibilidades levantadas. Infelizmente, o COI não foi incluído entre as estruturas analisadas nesses estudos.

Nos portadores de TE, os estudos com tomografia por emissão de pósitron (positron emission tomography – PET) são comumente realizados com o paciente em repouso (sem tremor) e sob ativação, através das seguintes manobras: extensão da extremidade com tremor postural, para que o tremor seja desencadeado; flexão-extensão passiva do punho da mesma extremidade, estando ela relaxada, para prover o mesmo grau de impulso proprioceptivo para o cerebelo e outras partes do sistema nervoso que aquele que ocorre durante o tremor postural; e mimetização do tremor, na qual o paciente é solicitado a proceder a flexão-extensão voluntária unilateral do mesmo punho, em uma frequência similar àquela observada no tremor. As mesmas manobras, exceto, obviamente, o tremor, são realizadas nos indivíduos controles. As comparações dos resultados são feitas intragrupo (respostas às diferentes manobras) e intergrupos (as respostas observadas nos portadores de TE são comparadas àquelas obtidas nos controles).

A movimentação repetitiva da mão e do braço, em indivíduos normais, determina aumento do FSCR em diversas áreas e estruturas encefálicas, quais sejam: córtex sensitivo-motor, córtex pré-motor lateral e tálamo, contralateralmente; área motora suplementar, contra ou bilateralmente; *striatum*, contra, ipso ou bilateralmente; ínsula, ipso (mais comum) ou contralateralmente; giro do cíngulo anterior e área parietal inferior (área 40 de Brodmann), bilateralmente; hemisfério cerebelar, ipsilateralmente e

vérmis cerebelar⁽²⁸¹⁻²⁸³⁾. Por essa razão, a ativação dessas áreas, fisiologicamente esperadas, não será mencionada na revisão que se segue, a não ser em termos comparativos, quando se fizer necessário.

O primeiro estudo relatado para a avaliação do TE foi realizado em 1987^(284,285). Oito portadores da desordem e 10 controles normais, exclusivamente em repouso, foram submetidos à PET, usando, como radiofármaco, a [F₁₈]-fluorodesoxiglicose, para a quantificação do consumo cerebral regional de glicose (CCR_G). As seguintes estruturas foram avaliadas: bulbo, na topografia dos complexos olivares inferiores, cerebelo e tálamos. Comparados aos controles, os pacientes apresentaram CCR_G significativamente superior no bulbo (71% maior) e nos tálamos (10-12% maior), mas não no cerebelo.

Todos os estudos subseqüentes foram realizados utilizando-se a [O₁₅]-H₂O, por via endovenosa, ou o [O₁₅]-CO₂, por via inalatória, para a determinação do fluxo sanguíneo cerebral regional (FSCR). As imagens foram obtidas com os pacientes e controles em repouso e sob ativação, lançando-se mão das manobras previamente descritas. Comparados aos controles, os portadores de TE, em repouso, apresentaram FSCR aumentado no vérmis e hemisférios cerebelares (cerca de 12%) e, em um estudo⁽²⁸³⁾, também no tálamo (bilateralmente). A oscilação passiva ou voluntária unilateral do punho, nos controles, determinou aumento do FSCR no vérmis, hemisfério cerebelar ipsolateral e tálamo contralateral, ativações essas fisiologicamente esperadas, como já mencionado. A ativação unilateral do tremor, nos pacientes, acentuou ainda mais o hiperfluxo previamente observado no vérmis e ambos os hemisférios cerebelares e provocou aumento do FSCR, bilateralmente, também no núcleo rubro e tálamo. Curiosamente, nenhum dos trabalhos utilizando a [O₁₅]-H₂O ou o [O₁₅]-CO₂, como radiotraçadores, evidenciou hiperatividade no núcleo olivar inferior. Cumpre assinalar, no entanto, que a [F₁₈]-fluorodesoxiglicose não foi utilizada em nenhum outro estudo que não aquele pioneiro, tornando-se necessária, pois, a sua repetição. Além do mais, os níveis de FSCR são indicativos de ativação sináptica, excitatória ou inibitória, e não de ativação somática neuronal. Portanto, a não ativação dos núcleos olivares inferiores, nesses estudos, não implica que eles não estejam também hiperativos no TE^(82,106,282,283,286,287).

O álcool etílico é, reconhecidamente, altamente eficaz em aliviar o tremor em mais de 50% dos portadores de TE. Para avaliar a repercussão de sua administração no FSCR, tanto na situação de repouso como ativada (tremor ou mimetização do tremor), PET com $[O_{15}]-H_2O$ foi realizada, antes e após a ingestão de etanol, em doze portadores de TE, seis álcool-responsivos e seis álcool-resistentes, e em seis controles^(82,106). Previamente à administração oral do álcool, os mesmos achados descritos nos estudos anteriores foram também, nesse estudo, observados. Após sua ingestão, marcada redução do FSCR cerebelar (vérmis e ambos os hemisférios) foi observada no grupo álcool-responsivo, achado esse presente nas duas situações, em repouso e ativada; concomitantemente, ocorreu alívio do tremor, na situação ativada, e incremento do FSCR nos núcleos olivares inferiores, em repouso. No grupo álcool-resistente, entretanto, não se constatou qualquer alteração significativa do FSCR em nenhuma das duas situações. Concluíram os autores que a supressão do tremor induzida pelo álcool foi mediada pela inibição das aferências inibitórias, provenientes do córtex cerebelar, para seus núcleos centrais; uma vez desinibidos, impulsos inibitórios aí originados atingiriam os núcleos olivares inferiores através de uma via direta, resultando em aumento do FSCR nesse núcleo.

Está bem estabelecido que a estimulação crônica do núcleo ventral intermédio (Vim) do tálamo é a técnica cirúrgica de escolha para o tratamento do TE refratário ao tratamento conservador. O índice de sucesso no controle do tremor é elevado e dependente da frequência de estimulação, sendo eficaz, usualmente, com frequências iguais ou superiores a 130Hz. Em um estudo, PET com $[O_{15}]-H_2O$ foi realizada em seis pacientes com TE submetidos à estimulação crônica de Vim⁽²⁸⁸⁾. O FSCR foi quantificado em três situações experimentais distintas: ausência de estimulação, estimulação ineficaz, com 50Hz (tremor inalterado) e estimulação eficaz, com 130Hz (supressão do tremor). A estimulação eficaz, comparada à ineficaz e à ausência de estimulação, determinou aumento do FSCR na área de representação da mão e braço do córtex motor primário (MI) ipsolateral. Diminuição do FSCR no córtex vestibular parietoinsular contralateral foi induzida pelas estimulações de alta e baixa frequência, comparadas à não estimulação. Infelizmente, o FSCR não foi avaliado no cerebelo, de forma que nada pode ser concluído no que concerne à participação dessa estrutura na supressão do tremor produzida pela estimulação de Vim. Tal deficiência foi corrigida em um estudo bastante similar, embora realizado em pacientes com tremor parkinsoniano unilateral (seis pacientes): a estimulação ineficaz de Vim (50-65Hz),

comparada à não estimulação, ocasionou redução do FSCR na área motora primária (MI) e no giro do cíngulo anterior, enquanto a estimulação eficaz ($\geq 130\text{Hz}$) produziu, adicionalmente, diminuição do FSCR na parte anterior do vérmis e na zona paravermiana de ambos os hemisférios cerebelares, sugerindo que também o tremor parkinsoniano está associado à hiperatividade cerebelar⁽²⁸⁹⁾. Outro estudo, com um desenho inteiramente distinto, foi realizado em 10 pacientes com TE bilateral submetidos à estimulação crônica unilateral de Vim⁽²⁹⁰⁾. Nenhum paciente apresentava tremor com os membros em repouso e a estimulação talâmica com alta frequência, eficaz em todos os casos, eliminava completamente o tremor de ação na extremidade superior contralateral. PET qualitativo com $[O_{15}]\text{-H}_2\text{O}$ foi realizada, estando os pacientes com os membros superiores apoiados, em repouso, sem tremor, em duas situações: com o estimulador ligado e desligado. A ativação da estimulação resultou em aumento estatisticamente significante do FSCR no tálamo e área motora suplementar (5%) ipsolaterais; incremento do FSCR (3.5-4%) foi também observado em MI e área parietal posterior ipsolaterais e hemisfério cerebelar contralateral à estimulação, embora esse aumento não tenha atingido nível de significância estatística. Nenhuma área com hipofluxo foi identificada.

A RM funcional (RMf) também fornece informações bastante valiosas. Sua realização na vigência de tremor postural unilateral em 12 portadores de TE revelou ativação bilateral dos hemisférios cerebelares, núcleos denteados e núcleos rubros e ativação contralateral do tálamo, córtex sensitivo-motor e globo pálido (bilateral em 25% dos casos); o bulbo, próximo dos núcleos olivares, só infreqüentemente se mostrou ativado (17% dos casos). A oscilação passiva unilateral do punho desses pacientes produziu ativação ipsolateral do hemisfério cerebelar, núcleo denteado (inferior à observada durante o tremor) e tálamo (menos pronunciada que do tálamo contralateral) e ativação contralateral do núcleo rubro (inferior à observada durante o tremor), tálamo e córtex sensitivo-motor (similar à observada durante o tremor), mas não do globo pálido ou dos núcleos olivares. Quinze indivíduos-controle foram avaliados no mesmo estudo. A extensão do membro superior só determinou ativação do hemisfério cerebelar ipsolateral e, ainda assim, de forma significativamente inferior às demais manobras. A oscilação passiva unilateral do punho induziu um padrão de ativação praticamente idêntico àquele observado nos portadores de TE submetidos à mesma manobra. A mimetização do tremor, comparada à manobra anterior, produziu

maior ativação do hemisfério cerebelar ipsilateral, ativação contralateral do globo pálido (bilateral em 25% dos casos) e ativação apenas do tálamo contralateral e não bilateral, como na oscilação passiva. Finalmente, a mimetização do tremor (oscilação voluntária do punho) nos controles só determinou ativação unilateral do hemisfério cerebelar (ipsilateral), núcleo denteado (ipsilateral) e núcleo rubro (contralateral) e não bilateral, como o tremor involuntário⁽²⁹¹⁾.

Concluindo-se, os estudos de neuroimagem funcional evidenciam ativação bilateral do cerebelo (incluindo o vérmis) e núcleo rubro e, em alguns estudos, também dos núcleos olivares inferiores; já a ativação talâmica pode ser uni (contralateral ao tremor) ou bilateral.

A última linha de evidências favorecendo a hipótese olivocerebelar do TE provém de seu tratamento cirúrgico.

A utilização do tálamo ventral lateral como alvo cirúrgico para o tratamento das desordens do movimento foi pioneiramente proposta por Hassler & Riechert, em 1954⁽²⁹²⁾, e pela primeira vez empregada para o tratamento do TE por Cooper, em 1959⁽¹²⁹⁾. Embora os núcleos ventral oral anterior (VOa) e ventral oral posterior (VOp) do tálamo ventral lateral tenham sido, inicialmente, o alvo adotado, a descoberta das células do tremor no núcleo ventral intermédio (Vim) por Guiot, Hardy & Albe-Fessard⁽¹²³⁾, no início dos anos 60, ensejou sua mudança para Vim. Posteriormente, verificou-se que essas células localizavam-se não só em Vim, mas também em VOp, sobretudo na base desses núcleos e, desde então, até o presente, Vim/VOp tornou-se o alvo de eleição para o tratamento do TE^(125,293). Curiosamente, embora se saiba da existência de células do tremor também em outros tipos de tremor já há longo tempo, elas só foram descritas, formalmente, em portadores de TE, aparentemente, em época relativamente recente⁽¹²⁸⁾.

O núcleo Vim localiza-se entre os núcleos ventrocaudal – VC (núcleo sensitivo do tálamo; sua estimulação elétrica induz parestesia em áreas restritas do corpo e o registro com microeletrodo demonstra a presença de células táteis, responsivas ao tato superficial e profundo), posteriormente, e o núcleo VOp, anteriormente. Mede cerca de 10mm nos eixos vertical e mediolateral e 3-4mm no eixo antero-posterior⁽¹²¹⁾. Acredita-se que aí terminam os aferentes proprioceptivos lemniscais e dentotalâmicos, bem como a via vestibulotalâmica. As radiações talâmicas originadas desse núcleo terminam no córtex motor primário – M1 (área 4 de Brodmann) e no córtex somestésico (áreas 3, 1 e 2

de Brodmann). VOp, situado anteriormente a Vim, também recebe aferências cerebelares através da via dentotalâmica e projeta-se para MI. Já o núcleo ventral oral anterior (VOa) tem como aferentes as fibras palidotálâmicas, sendo suas eferências emitidas para o córtex pré-motor (área 6 de Brodmann). O registro com microeletrodo permitiu a identificação de dois tipos celulares no tálamo motor, sobretudo em sua área mais inferior: células cinestésicas (neurônios da via dentotalâmica ou lemniscal, não se sabe com certeza), localizadas em Vim, e células voluntárias (muito provavelmente neurônios da via dentotalâmica), em Vim e VOp. As células cinestésicas, dependendo do estímulo que as excita, podem ser de dois tipos, entremeadas entre si: responsivas ao movimento articular passivo contralateral ou responsivas à deformação muscular contralateral. Estimulação elétrica nessa região produz, mais comumente, parestesia, provavelmente por sua proximidade com VC e, menos frequentemente, sensação subjetiva de movimento ou contração muscular. Finalmente, anteriormente às células cinestésicas, são encontradas as células voluntárias. Tais células disparam, antecipadamente (cerca de 850 milissegundos), em resposta a movimentos voluntários contralaterais específicos; algumas dessas células, além das características motoras já descritas, podem apresentar campo receptivo periférico profundo, isto é, apresentam aferência sensitiva, e são denominadas células combinadas. Estímulo elétrico aplicado a essa área induz uma sensação subjetiva de movimento ou, menos comumente, uma contração muscular discreta, em uma área restrita e bem delimitada, que só surge no início do estímulo e desaparece rapidamente. Esse segundo tipo de resposta, quando presente, esgota-se facilmente com estimulações repetidas. Vim, VOp, VOa e VC são, de forma similar, somatotopicamente organizados, lembrando um homúnculo em posição quadrúpede, estando a face representada medialmente; os membros inferiores, lateralmente; os membros superiores, em uma posição intermediária entre a face e as extremidades inferiores; a parte distal dos membros, inferiormente; e o tronco e a parte proximal dos membros, superiormente⁽¹²⁴⁻¹²⁷⁾.

Mencionamos, anteriormente, que certas células em Vim/VOp apresentam atividade oscilatória potencial, latente, isto é, em situações fisiológicas, elas se comportam “normalmente”, como uma estação retransmissora, mas, havendo uma alteração em suas aferências, passam a se comportar no modo oscilatório, constituindo as chamadas células do tremor⁽¹⁾, as quais apresentam propriedades de membrana bastante similares às dos neurônios olivares.

Sob o ponto de vista conceitual, células do tremor ou relacionadas ao tremor são neurônios com disparo síncrono e de frequência igual à do tremor contralateral apresentado pelo paciente. Podem ser de cinco tipos:

- a. Células incharacterísticas (não apresentam campo receptivo nem qualquer relação com o movimento voluntário ou involuntário), disparando com uma frequência similar, mas não síncrona ao tremor.
- b. Células também incharacterísticas, disparando sincronamente ao tremor.
- c. Células cinestésicas com frequência de disparo síncrona ao tremor.
- d. Células voluntárias disparando antecipadamente a um movimento voluntário e sincronamente ao tremor.
- e. Células combinadas disparando sincronamente ao tremor.

As células incharacterísticas (**a** e **b**) são encontradas dispersas em todo o Vim/VOp e sua função permanece obscura. As células descritas em **c**, **d** e **e** são encontradas na localização esperada para as células cinestésicas e voluntárias, isto é, na base de Vim e VOp. A atividade tremulante das células cinestésicas, porém, representa, muito mais provavelmente, uma resposta das mesmas ao tremor periférico do que uma atividade geradora de tremor. Restam, pois, as células voluntárias e combinadas; sua atividade, transmitida para o córtex motor e daí, para a periferia, poderia ser responsável pela manifestação do tremor. A área em que são encontradas situa-se cerca de 2-3mm adiante do ponto em que a estimulação com 100Hz evoca parestesia no polegar e indicador (núcleo ventrocaudal – VC). A estimulação elétrica dessa área, com alta frequência ($\geq 100\text{Hz}$) e voltagem inferior a 3V, provoca supressão ou pronunciada atenuação do tremor por um período que pode ultrapassar aquele da estimulação⁽¹²⁵⁻¹²⁷⁾. Vale ressaltar que as células combinadas, conquanto sejam, primariamente, células voluntárias e, portanto, disparem antecipadamente ao movimento voluntário, diferentemente das células voluntárias “puras”, seu sincronismo com o tremor não é antecipado, mas sim, retardado. Como essas células recebem impulsos sensitivos, como aqueles gerados pelo tremor, e há uma determinada latência para que esses impulsos atinjam o tálamo, esse achado era, de certo modo, esperado⁽²⁹⁴⁾. É provável que as células combinadas estejam implicadas na mediação da reprogramação do tremor ocasionado pelas perturbações periféricas⁽¹²⁸⁾.

Acredita-se que os neurônios talâmicos relacionados ao tremor desempenhem um papel crítico, se não na geração, pelo menos na manutenção dessa hipercinesia. As

células do tremor são encontradas na base de Vim/VOp de pacientes com tremor de diferentes etiologias, a citar: TE, doença de Parkinson, esclerose múltipla, cerebelopatias e tremor pós-traumático. Parece, pois, lógico supor-se que o tremor dessas desordens possa ser aliviado pela inativação da região talâmica que contém essas células, o que, de fato, ocorre. O índice de sucesso da intervenção cirúrgica no tálamo, porém, difere nessas diferentes desordens, sendo maior na doença de Parkinson (DP) e TE e menor no tremor da esclerose múltipla, cerebelopatias e pós-traumático. Qual seria a explicação para esse fato? Na tentativa de se elucidar essa questão, comparou-se o registro talâmico intra-operatório com microeletrodo de portadores dessas desordens. Em um estudo, verificou-se que a frequência média de disparo das células cinestésicas em Vim era maior em pacientes com TE do que com DP e que a incidência de células do tremor em pacientes com DP era maior do que naqueles com TE⁽¹⁵⁰⁾. Em um outro estudo, demonstrou-se que, embora células do tremor tivessem sido identificadas dispersas em todo o tálamo ventrolateral, a maior parte delas estava concentrada na metade inferior de Vim. Seu número era, respectivamente, 3.8 e cinco vezes maior em portadores de DP do que de TE e do que de cerebelopatia ou esclerose múltipla. Considerando-se a localização dessas células em relação aos reparos anatômicos (comissura posterior e linha intercomissural) e fisiológicos (células táteis de VC, posteriormente, e resposta lemniscal, inferiormente) estabelecidos, verificou-se que as células do tremor apresentavam uma distribuição mais posterior em pacientes com TE, mais medial em pacientes com cerebelopatia, mais anterior em pacientes com DP e mais inferior em pacientes com esclerose múltipla. Embora tenham sido estatisticamente significantes, essas diferenças quanto à localização foram mínimas (inferiores a 2mm), ao contrário da diferença quanto à incidência dessas células⁽¹⁴⁹⁾.

Sumarizando, o complexo Vim/VOp constitui a terminação da via dentotalâmica e projeta-se para o córtex motor e somestésico primários, de onde se origina o trato corticoespinal. Células com atividade oscilatória latente são aí encontradas, sobretudo em sua base. Na vigência de uma disfunção do sistema olivocerebelar, recipientes que são da via dentotalâmica, essas células passariam a se comportar no modo oscilatório, constituindo as células do tremor, muito provavelmente células voluntárias e combinadas. A base de Vim/VOp é o alvo de eleição para o tratamento do TE. Sua inativação anatômica (talamotomia por radiofrequência ou radiocirurgia) ou fisiológica

(estimulação cerebral profunda) é altamente eficaz em aliviar o TE, provavelmente por reduzir acentuadamente (a nível talâmico) o recrutamento em todo o sistema motor induzido pelo oscilador olivar. O complexo Vim/VOp é também o alvo de escolha para o tratamento do tremor parkinsoniano. Na DP, semelhantemente ao TE, a PET com [O_{15}]- H_2O evidencia aumento do FSCR em ambos os hemisférios cerebelares⁽⁴⁷⁾, ao passo que, como já mencionado, a estimulação (estimulação cerebral profunda) eficaz (supressão do tremor pela estimulação com frequência $\geq 130\text{Hz}$) do complexo Vim/VOp reverte esse hiperfluxo⁽²⁸⁹⁾. Assim, os achados cirúrgicos parecem consubstanciar a hipótese olivocerebelar do TE. Uma possibilidade alternativa seria a origem talâmica (Vim/VOp), cortical (córtex motor) ou talamocortical dessa desordem, o que é pouco provável, haja vista o efeito benéfico inespecífico da talamotomia ou da estimulação crônica de Vim/VOp nos vários tipos de tremor⁽¹⁹¹⁾.

Definidos a origem central do TE e o muito provável envolvimento do sistema olivocerebelar em sua gênese, o questionamento óbvio que se apresenta é: qual seria o fator responsável pela conversão do COI, um oscilador fisiológico, em um oscilador patológico?

Oferecemos, anteriormente, algumas possíveis respostas: acentuação ainda maior da condutância de membrana das células olivares, incremento das sinapses dendrodendríticas e/ou das junções tipo *gap* e alteração da rede modulatória olivar, com hipoatividade do sistema GABAérgico ou hiperatividade do sistema 5-HTérgico. Os poucos estudos *post-mortem* até então realizados, contudo, falharam em flagrar quaisquer anormalidades que pudessem ser atribuídas à doença^(5,59,61,68-70,295). É possível, entretanto, que tais estudos não tenham sido tão meticulosos quanto necessário. Por exemplo, teriam sido eles tão cuidadosos ao ponto de permitir a detecção de alterações estruturais tão sutis como as acima sugeridas? Análises neuro-histoquímicas e neuroquímicas não foram efetuadas nesses estudos, perdendo-se, com isso, a oportunidade ímpar de avaliar o perfil de funcionamento dos sistemas neurotransmissores. Finalmente, embora já tenham sido mapeados três marcadores genéticos em portadores de TE (gene ETM1, no locus 3q13⁽⁶⁵⁾; gene ETM2, no locus 2p22-25⁽⁶⁶⁾; e o haplótipo 4p⁽⁶⁷⁾), eles só foram encontrados em algumas famílias. Ademais, nenhuma mutação gênica humana responsável por essa desordem foi ainda detectada⁽⁴⁾; sua identificação poderia apontar o substrato morfofisiológico do TE, facilitando enormemente seu rastreamento.

2.8.3 Sistemas neurotransmissores e hipótese da disfunção GABAérgica no TE

Mesmo diante de todas essas dificuldades, podemos, avaliando o efeito tremolítico e o mecanismo de ação das diversas drogas utilizadas no tratamento do TE, tentar inferir o funcionamento dos vários sistemas neurotransmissores nos portadores dessa desordem. A farmacologia do TE foi objeto de revisão no tópico TREMOR ESSENCIAL. Limitar-nos-emos, aqui, pois, a condensar e interpretar as informações relevantes coletadas.

Pelo que foi previamente exposto, pode-se concluir, não sem alguma surpresa, que não há evidência conclusiva quanto ao efeito tremolítico das drogas bloqueadoras dos canais de cálcio. Mais do que isso, essas drogas parecem, de fato, ineficazes, exceto, talvez, pela nicardipina, que requer a realização de estudos melhor desenhados para a comprovação de sua eficácia. Nossa interpretação para esse resultado foi previamente exposta no tópico Características Eletrofisiológicas do COI.

Os bloqueadores alfa-adrenérgicos (fenoxibenzamina, urapidil e mirtazapina); agonistas alfa-2-adrenérgicos (clonidina); precursores da serotonina (triptofano e 5-hidroxitriptofano); agonistas (trazodona) e antagonistas serotoninérgicos (ritanserina: 5-HT₂, e mirtazapina: 5-HT₂/5-HT₃); agonistas dopaminérgicos (levodopa); e anticolinérgicos (biperideno) não demonstraram qualquer efeito tremolítico.

Esses achados sugerem que os sistemas neurotransmissores alfa-adrenérgico, serotoninérgico e colinérgico encontram-se, provavelmente, normalmente funcionantes em pacientes com TE.

As informações concernentes ao sistema GLUérgico são limitadas. Os resultados obtidos com a amantadina, uma droga antiglutamatérgica, mas também anticolinérgica e agonista dopaminérgica, foram controversos, embora, em sua maioria, favoráveis. Já o topiramato, antagonista dos receptores AMPA do GLU, mostrou-se inquestionavelmente eficaz; todavia, essa droga possui múltiplas ações e aquela aparentemente predominante é a atividade agonista GABAérgica. Apesar de suas limitações, uma hiperatividade do sistema GLUérgico poderia ser ainda assim postulada.

Quanto ao sistema DAérgico, seus agonistas são ineficazes; seus antagonistas, por outro lado, apresentam diversas outras ações farmacológicas, dificultando a interpretação quanto à ação particularmente relacionada ao seu efeito tremolítico.

Vejamos, por exemplo, a clozapina. Além de antagonista dos receptores D₄ (principalmente) e D₂ (leve), é antagonista dos receptores 5-HT₂, antiadrenérgica e anticolinérgica. Vimos, porém, que outras drogas antiadrenérgicas (alfa), anticolinérgicas e antagonistas 5-HT₂ não demonstraram efeito tremolítico, o que sugere que o efeito antitremor da clozapina se deva à sua ação antagonista DAérgica. Portanto, embora de forma novamente limitada, uma hiperatividade do sistema dopaminérgico poderia ser hipotetizada.

As drogas agonistas GABAérgicas, a citar, primidona, etanol, topiramato, benzodiazepínicos (alprazolam e clonazepam), gabapentina e teofilina, mostraram pronunciado efeito tremolítico. Mesmo os beta-bloqueadores, de ação reconhecidamente periférica, apresentam, também, essa ação central e, como mencionado, exibem significativa atividade antitremor. Dentre as drogas GABAérgicas testadas, a única destituída de ação tremolítica é a progabida; além da ação GABAérgica, essa droga apresenta, adicionalmente, certa atividade anticonvulsivante (independente do mecanismo GABAérgico) e complexas interações com o sistema dopaminérgico extrapiramidal. É impossível saber se essas suas outras propriedades poderiam ou não interferir com uma possível ação tremolítica, de maneira a ocultá-la⁽⁷¹⁾.

Em face de todos esse achados, pode-se inferir que o sistema GABAérgico está hipoativo no TE. Adicionalmente, embora as evidências não sejam conclusivas, é possível que os sistemas DAérgico e GLUérgico estejam hiperativos. Finalmente, os sistemas adrenérgico, 5-HTérgico e colinérgico parecem normalmente funcionantes.

A hipótese da disfunção (hipofunção) GABAérgica, bem fundamentada e bastante tentadora, empresta um apoio formidável à hipótese olivocerebelar, provendo uma explicação satisfatória para a conversão do COI, um oscilador fisiológico, em um oscilador patológico, responsável pelo TE: uma redução da atividade GABAérgica alteraria o balanço da neuromodulação da rede olivar, resultando em um incremento da sincronização celular no COI.

Essa hipótese fisiopatológica, defendida principalmente por Louis⁽⁷⁵⁾, é sustentada por diversas e diferentes linhas de evidência, além das já apresentadas:

- a. A harmalina apresenta uma atividade antagonista GABAérgica^(46,195,196,211,221,242,243,296).

- b. O TIH em animais é atenuado por drogas agonistas GABAérgicas (etanol, diazepam e barbitúricos) e pelo propranolol^(46,47,205,234,236).
- c. Em um estudo, obteve-se líquor, via punção cisternal, para a análise da concentração de aminoácidos em 20 portadores de TE e 16 controles⁽²⁹⁷⁾. Observou-se redução do GABA, glicina e serina e aumento do glutamato no líquor dos pacientes, comparados aos controles. Essas diferenças foram estatisticamente significantes. Tanto quanto sabemos, infelizmente, esse trabalho não foi reproduzido por nenhum outro autor.
- d. O [C_{11}]-flumazenil é um radiofármaco com grande afinidade pelos receptores GABA_A. No único estudo que conseguimos rastrear na literatura, PET, utilizando essa substância como radiotraçador, foi realizada em seis portadores de TE e em igual número de controles. Verificou-se uma hipercaptação bilateral de [C_{11}]-flumazenil no núcleo ventral lateral do tálamo dos pacientes, comparados aos controles, sugerindo uma anormalidade dos receptores GABA_A talâmicos⁽⁸²⁾.
- e. Um estudo bastante interessante foi realizado em seis pacientes com TE submetidos a tratamento cirúrgico: talamotomia Vim/VOp, em cinco, e estimulação cerebral profunda de Vim/VOp, em um. O mapeamento fisiológico foi realizado através de registro e estimulação com microeletrodo. No sítio em que o registro evidenciou células do tremor e que a estimulação provocou redução do tremor, procedeu-se à microinjeção de muscimol (agonista GABA_A), em três pacientes, e de muscimol e salina, espaçadas 30 minutos, nos outros três. A injeção de muscimol, mas não de salina, reduziu consistentemente o tremor nos seis pacientes. A latência e a duração média do seu efeito tremolítico foram, respectivamente, sete e nove minutos⁽²⁹⁸⁾.
- f. Talvez a mais contundente evidência favorecendo a hipótese da disfunção GABAérgica seja um novo modelo experimental, genético, de TE recém-desenvolvido em camundongos⁽²⁹⁶⁾. O receptor GABA_A, o mais importante receptor inibitório cerebral envolvido na regulação da função motora, é composto por cinco subunidades proteicas (2 alfa, 2 beta e 1 gama) codificadas por 18 diferentes genes. A deleção dos genes responsáveis pela subunidade alfa-1 do receptor GABA_A produz uma linhagem mutante de camundongos que, exceto pelas manifestações muito similares às do TE humano, apresentam um desenvolvimento normal. O tremor inexistente quando o animal está relaxado (em

repouso), é sempre, persistentemente desencadeado pela locomoção (tremor cinético) ou quando o animal é elevado pela cauda (tremor postural), ocorre predominantemente nas patas e apresenta uma frequência de 19Hz, o que os autores atribuem ao pequeno tamanho do animal. Além disso, os camundongos demonstram significativa incoordenação motora. O efeito tremolítico de várias drogas foi avaliado nesses animais. O tremor foi abolido por doses não sedativas de etanol; reduzido em 45-70% pelo propranolol, primidona e gabapentina; reduzido em 65-80% pelo MK-801 (antagonista dos receptores glutamatérgicos NMDA – N-metil-D-aspartato); reduzido em 60% pelo CCPA (agonista do receptor adenosinérgico A₁); e persistiu inalterado ou foi incrementado pela administração de diazepam ou nitrendipina (bloqueadora dos canais de cálcio de baixa voltagem). Em uma tentativa de averiguar o substrato fisiopatológico desse tremor, os autores avaliaram as células de Purkinje cerebelares, nas quais observaram uma pronunciada perda de resposta ao GABA exógeno ou sináptico. Por tudo o que foi mencionado, pode-se antever a grande importância desse novo modelo animal de TE.

2.9 Gânglios da base: anatomia, circuitos e fisiologia

O texto que se segue é, com mínimas alterações, a reprodução de um capítulo previamente escrito pelo autor⁽²⁹⁹⁾, o qual foi baseado na revisão da literatura clássica a respeito^(192,193,300-302). Apesar de escrito já há alguns anos, os conceitos descritos permanecem atualizados, em conformidade com aqueles aceitos presentemente. Dessa forma, não serão observadas referências ao longo do texto, exceto onde algumas inserções foram incluídas para contemplar os avanços nessa área.

2.9.1 Anatomia dos gânglios da base e estruturas afins

Os gânglios da base (GB) compreendem um conjunto de estruturas de substância cinzenta (núcleos), situados profundamente na substância branca, ao redor do tálamo e hipotálamo, e no mesencéfalo. Os participantes desse conjunto variam segundo diferentes autores. A nosso ver, os núcleos de maior relevância são: núcleo caudado (caudado) e núcleo lentiforme (formado pelo globo pálido e pelo putâmen), formando o corpo estriado, substância negra (*pars compacta* e *reticulata*), núcleo subtalâmico, núcleo accumbens e tubérculo olfatório (apenas suas camadas externas).

Esses núcleos, conforme critérios filogenéticos, podem ser divididos em: a. Neoestriado, *striatum* dorsal ou motor ou *striatum* propriamente dito, formado pelo caudado e putâmen, b. Paleoestriado ou *pallidum*, composto pelas duas divisões do globo pálido; e c. Arquiestriado, constituído pelo complexo amigdalóide, o qual, segundo alguns autores, é integrante dos GB.

O núcleo accumbens, o tubérculo olfatório e a parte ventral do caudado e putâmen, por sua vez, compõem o chamado *striatum* ventral ou límbico.

O caudado (CAU) é constituído de três partes: cabeça, que faz proeminência no assoalho do corno frontal do ventrículo lateral; corpo, situado no assoalho da parte central do ventrículo lateral e dorsolateralmente ao tálamo; e cauda, longa, que arqueia-se posteriormente e, a seguir, antero-inferiormente, terminando no lobo temporal, onde está em íntima relação com o complexo amigdalóide e forma o teto do corno inferior do ventrículo lateral. Sua cabeça funde-se parcialmente com o putâmen.

O núcleo lentiforme situa-se profundamente no centro branco medular do cérebro. Relaciona-se lateralmente com a cápsula externa, anteromedialmente com a cabeça do caudado e com a perna anterior da cápsula interna e medialmente, com a perna posterior da cápsula interna, que o separa do tálamo. É formado pelo putâmen (PUT), situado lateralmente, e pelo *pallidum*, situado medialmente; essas duas estruturas estão separadas por uma fina lâmina de substância branca, a lâmina medular lateral. O *pallidum*, por sua vez, é dividido em dois segmentos, interno ou medial (GPi) e externo ou lateral (GPe), pela lâmina medular medial e o GPi é formado por duas porções, interna e externa, separadas pela lâmina medular acessória.

No mesencéfalo, dividindo o pedúnculo cerebral em tegmento e base, encontra-se a substância negra (SN), que tem dois componentes: *pars compacta* (SNC) e *pars reticulata* (SNR). A SNR é morfológica, química e funcionalmente muito semelhante ao GPi e alguns autores sugerem que ela seja nada mais do que uma parte do GPi deslocada inferiormente pela cápsula interna em desenvolvimento.

O subtálamo é composto por estruturas nucleares (núcleo subtalâmico, zona incerta, núcleo da ansa lenticular e núcleo do campo pré-rúbrico) e por densos feixes fibrosos, que se distribuem pelos chamados campos de Forel, a citar: ansa lenticular (fibras palidotálâmicas oriundas do segmento lateral do GPi), fascículo lenticular ou campo H2 de Forel (fibras palidotálâmicas oriundas do segmento medial de GPi),

fascículo subtalâmico (fibras palidossublâmicas e subtalámopalidais) e fascículo talâmico (o fascículo talâmico é formado por fibras palidotálâmicas e dentotalâmicas; quando as fibras do fascículo lenticular se separam do fascículo talâmico, ele recebe a designação de campo de H1 de Forel). O campo pré-rúbrico ou H de Forel é formado pelo núcleo do campo pré-rúbrico e pela radiação pré-lemniscal, por onde passam as fibras palidotálâmicas (ansa e fascículo lenticulares), dentotalâmicas e reticulotalâmicas^(192,193).

O núcleo subtalâmico (NST) ou corpus Luysi apresenta uma forma biconvexa, está localizado na parte pósterio-inferior do diencefalo e é parte integrante do conjunto de estruturas que compõem o subtálamo. Relaciona-se, medialmente, com a área hipotalâmica pósterio-lateral, núcleo do campo de Forel e campo H de Forel; lateral e anteriormente, com a cápsula interna, que o separa do GP; pósterio-medialmente, com o núcleo rubro; inferiormente, com a SN e pedúnculo cerebral; e superiormente, com o fascículo lenticular e zona incerta, que o separam do tálamo⁽³⁰³⁾.

O *striatum* (CAU + PUT), contrariamente ao que antes se pensava, trata-se de uma estrutura heterogênea, dispondo-se em dois compartimentos: estriossomos e matriz ou matrissomos. Os estriossomos são ilhas de células dispersas ao longo da matriz e perfazem 20% do *striatum* (St); embriologicamente, são originados antes da matriz. Coram-se fracamente com técnicas para a acetilcolinesterase, mas são ricos em terminais dopaminérgicos. A matriz, responsável por 80% do St, cora-se fortemente com as técnicas para a acetilcolinesterase. Esses dois compartimentos se distinguem, também, por suas conexões e neurotransmissores; ambos, porém, têm o ácido gama-aminobutírico (GABA) como principal neurotransmissor. Em relação às conexões, as diferenças mais expressivas são: as aferências corticais para os estriossomos são difusas, mas provenientes, principalmente, da área frontal medial, enquanto aquelas para a matriz originam-se no córtex somestésico, motor, pré-motor, motor suplementar e associativo. Já as eferências estriossomais se fazem, principalmente, para a SNC e, em menor escala, para o GPe, mas não para a SNR e GPi, enquanto as eferências da matriz são, principalmente, para GPi, SNR e GPe.

O St é constituído por uma grande variedade de tipos neuronais. Os mais comuns (70 - 90%) são os neurônios de tamanho médio, com dendritos providos de espinhas e axônios com diversos colaterais recorrentes distribuídos em seus próprios campos dendríticos; são neurônios de projeção e têm, como principal neurotransmissor, o

GABA. Outras células comuns são os interneurônios com dendritos sem espinhas, podendo ser de dois tipos: grandes, cujo principal neurotransmissor é a acetilcolina (ACh) e pequenos, tendo a somatostatina (SOM) e o neuropeptídeo Y (NY) como neurotransmissores.

A grande maioria dos neurônios do *pallidum* (GPi e GPe) e da SNR são células grandes de projeção, com extremamente amplo campo dendrítico e cujo neurotransmissor é o GABA. Interneurônios são raros nessas estruturas. O mesmo padrão descrito é observado na SNC, exceto pelo neurotransmissor utilizado, nesse caso, a dopamina (DA).

Também o NST é composto por uma diversidade de tipos neuronais densamente agrupados, possuindo suas células dimensões variadas, formatos fusiforme, piramidal ou arredondado, dendritos acentuadamente arborizados e axônios ramificados. Apesar dessa variedade morfológica, no entanto, sob os aspectos fisiológico e farmacológico, o NST é essencialmente constituído por neurônios de projeção, tendo, como neurotransmissor, o glutamato (GLU)^(192,303).

De todos os componentes dos GB, os que se revestem de maior interesse, sob o ponto de vista cirúrgico, são o GPi e o NST. Ambos são alvos freqüentemente utilizados para o tratamento das desordens do movimento, particularmente seus territórios sensório-motores, onde, através do registro celular com microeletrodo, são encontradas células cinestésicas, células voluntárias e células do tremor. No GPi esse território está localizado em sua parte mais inferior (ventral), medial e posterior⁽¹²⁵⁾ e, no NST, em sua região dorsolateral^(304,305).

Embora não seja considerado, pelo menos até o momento, como um integrante dos GB, uma revisão sobre o assunto não ficaria completa se não dispensássemos alguma atenção ao núcleo pedunculopontino (NPP), haja vista sua íntima relação recíproca com aqueles e seu importante papel no controle da postura e da locomoção (iniciação, manutenção, aceleração, desaceleração e término)^(209,306-309).

O NPP encontra-se localizado no tegmento rostral, em uma região funcionalmente denominada área locomotora mesencefálica^(306,308,309). As seguintes são suas principais relações anatômicas no homem: lemnisco medial, lateralmente; pedúnculo cerebelar superior e sua decussação, medialmente; SN, súpero-anteriormente; campo retrorrubral, súpero-posteriormente; formação reticular pontina, ínfero-anteriormente;

núcleos cuneiforme pontino e subcuneiforme, ínfero-posteriormente; e *locus coeruleus*, caudalmente (inferiormente)⁽²⁰⁹⁾. Sob o ponto de vista estrutural, à semelhança da SN, ele apresenta duas regiões distintas: *pars compacta* (NPPc) e *pars dissipata* (NPPd)^(209,307). O NPPc está localizado na face pósterolateral da metade caudal do núcleo, estando suas células densamente agrupadas, enquanto o NPPd, de disposição celular mais frouxa, ocupa o restante da estrutura⁽²⁰⁹⁾. Sua população neuronal é morfológica e neuroquimicamente heterogênea. Os neurônios colinérgicos constituem 90% dos neurônios do NPPc e 25-75% dos neurônios do NPPd. A segunda população neuronal mais proeminente é a GLUérgica. Cumpre assinalar que o GLU e a ACh podem coexistir no mesmo neurônio; de fato, cerca de 40% das células do NPP, à altura do núcleo do troclear, exibem, simultaneamente, imunorreatividade a esses dois neurotransmissores. Outros tipos neuronais menos importantes são: dopaminérgicos, adrenérgicos e os interneurônios GABAérgicos (o menor grupo). Não há ainda um consenso quanto à proporção das diferentes populações neuronais no NPPd. De qualquer forma, a ACh e o GLU são, aparentemente, os principais neurotransmissores, respectivamente, do NPPc e NPPd^(209,306-308).

Como veremos a seguir, vários núcleos talâmicos participam dos circuitos dos GB. Sua denominação, porém, é variável, o que pode trazer alguma confusão. Para esclarecer este ponto, faremos uma breve revisão das duas classificações mais utilizadas e as correlacionaremos.

De acordo com Walker, pode-se dividir os núcleos talâmicos em cinco grupos principais: anterior, posterior, mediano, medial e lateral. O grupo lateral, por sua vez, pode ser subdividido nos subgrupos dorsal e ventral, sendo o subgrupo ventral, nossa região de interesse, composto pelos seguintes núcleos: ventral anterior – VA, ventral lateral – VL e ventral posterior – VP (subdividido em ventral pósterolateral – VPL e ventral pósteromedial – VPM)⁽¹⁹³⁾.

Conforme Hassler, entretanto, o subgrupo ventral do grupo lateral de Walker é composto pelos seguintes núcleos, no sentido rostrocaudal: lateropolar – Lpo, ventral oral anterior – VOa, ventral oral posterior – VOp, ventral intermédio – Vim e ventrocaudal – VC (subdividido em interno – VCI e externo – VCe)⁽¹²⁴⁾. Correlacionando-se as duas classificações, temos: a. VA: Lpo e região anterior de VOa; b. VL: região posterior de VOa, VOp e Vim; e c. VP: VC (VPL = VCe e VPM = VCI). Torna-se mais fácil, dessa forma, a compreensão comparativa dos variados termos freqüentemente empregados na literatura.

2.9.2 Circuitos, neurotransmissores e fisiologia

O complexo estriatopallidal (corpo estriado) constitui o núcleo central dos gânglios da base (GB), sendo o *striatum* (St) sua principal porção receptora e a estação integradora entre os vários constituintes dos GB.

O St recebe suas principais aferências das seguintes áreas: córtex cerebral, SNC, *locus coeruleus* (LC), núcleos da rafe (RAFE) e núcleos intralaminares do tálamo.

A via corticoestriatal é excitatória e usa, como neurotransmissor, o glutamato (GLU). Praticamente toda a área cortical se projeta no St. Tal projeção, porém, não se faz ao acaso, mas sim, de forma organizada. Assim é que as áreas corticais somestésica, motora, pré-motora e motora suplementar emitem eferências para o putâmen (sobretudo sua porção retrocomissural, isto é, posterior à comissura anterior); a área pré-frontal dorsolateral e parietal posterior, para a parte dorsolateral do caudado; o córtex orbitofrontal lateral e as áreas de associação auditiva e visual, para a porção ventromedial do caudado; e assim por diante. A maior parte das fibras corticoestriatais apresenta projeção bilateral, embora predominantemente ipsolateral. As fibras de projeção contralateral cruzam a linha média pelo corpo caloso, atingindo o putâmen via cápsula interna e o caudado, através do fascículo subcaloso⁽¹⁹²⁾. Deve-se salientar, no entanto, que, embora nos animais inferiores as fibras oriundas do córtex somestésico apresentem projeção bilateral^(310,311), estudos mais recentes demonstram que, nos primatas não humanos^(312,313) e humanos^(14,15-17), elas apresentam projeção basicamente ipsolateral.

A via nigroestriatal, originada na SNC, é dopaminérgica. Sabe-se, atualmente, que a ação da DA é variável: é inibitória para os interneurônios colinérgicos e para os neurônios estriatais com eferência para o GPe (essa ação é mediada por receptores dopaminérgicos do tipo D2, cuja ativação determina diminuição do AMP cíclico) e excitatória para os neurônios estriatais com eferência para o GPi e SNR, resposta esta mediada por receptores dopaminérgicos D1, cuja estimulação provoca aumento do AMP cíclico.

O St recebe também projeções de uma série de outras estruturas. A via rafeestriatal, oriunda dos núcleos da rafe do tronco cerebral, tem como neurotransmissor a serotonina (5-HT) e exerce um importante papel modulatório

sobre o *striatum*. Das sete classes de receptores 5-HTérgicos conhecidas, excetuando-se a 5-HT7, todas as demais já foram identificadas no *striatum*. Dependendo do receptor ativado, o efeito da 5-HT pode ser excitatório (5-HT2, 5-HT3, 5-HT4 e 5-HT6) ou inibitório (5-HT1 e 5-HT5)^(314,244); na maior parte das vezes, porém, seu efeito final é aparentemente excitatório^(38,40,222). A via ceruleusestriatal, proveniente do *locus coeruleus* pontino, tem como neurotransmissor a noradrenalina (NA) e é, aparentemente, inibitória. A via talamoestriatal, originada no complexo nuclear intralaminar do tálamo, é constituída por duas projeções completamente independentes, uma se originando nos núcleos centromediano e parafascicular (CM/Pf) e terminando nos matrissomos putamenais e outra que tem origem nos núcleos central lateral, central medial e paracentral e termina nos estriossomos do núcleo caudado^(192,315); ambas as projeções têm em comum, porém, o neurotransmissor utilizado, a ACh⁽³⁰¹⁾, que parece ter uma ação excitatória sobre as células estriatais^(32,34).

As principais eferências estriatais se fazem para o *pallidum* e para a SNR, que constituem o "centro efetador" dos GB. Tais vias são inibitórias e têm como principal neurotransmissor o GABA. Outros neurotransmissores, porém, estão envolvidos: a encefalina (ENK) e, em menor grau, a dinorfina (DYN), nas eferências para o GPe e a substância P (SP) e a dinorfina, naquelas para o GPi e SNR. As projeções estriatopalidais e estriatonigrais são topograficamente organizadas: as fibras provenientes do putâmen projetam-se na área ventrolateral do GPi e GPe e na região caudal da SNR, enquanto as fibras oriundas do caudado projetam-se para as regiões dorsomedial do GPi e rostral da SNR.

Todas as células palidais e da SNR parecem usar o GABA como neurotransmissor.

O GPe envia eferências GABAérgicas inibitórias para o núcleo subtalâmico - NST (via palidossubtalâmica). O NST, que também recebe eferências GLUérgicas excitatórias das áreas de Brodmann 4 e 6 e do núcleo pedunculopontino (NPP), emite eferências GLUérgicas excitatórias, sobretudo, para o GPi, SNR e NPP, mas também para o GPe.

O GPi, pela via palidotálâmica (ansa lenticular, originada no segmento externo do GPi e fascículo lenticular, oriundo do segmento interno do GPi), envia fibras inibitórias GABAérgicas para o tálamo motor. As fibras da sua porção ventrolateral

destinam-se ao núcleo ventral lateral oral (VLo) do tálamo e, em menor escala, também ao núcleo ventral lateral medial (VLM), os quais, por sua vez, projetam-se para o córtex motor, pré-motor e motor suplementar. Já as fibras da porção dorsomedial do GPi, destinam-se ao núcleo ventral anterior parvocelular (VApc) do tálamo, o qual projeta-se para a área pré-frontal e, presumivelmente, também para a área 6 de Brodmann.

A SNR também envia fibras GABAérgicas inibitórias para o tálamo motor através da via nigrotalâmica. As fibras oriundas de sua porção caudal destinam-se ao núcleo ventral lateral medial (VLM) do tálamo, o qual projeta-se para a área 6 de Brodmann, enquanto as provenientes da região rostral da SNR destinam-se aos núcleos ventral anterior magnocelular (VAmc) e dorsomedial parvocelular (DMpc) do tálamo, que, por sua vez, projetam-se, respectivamente, para o córtex orbitofrontal lateral e área pré-frontal dorsolateral.

Fecha-se, assim, o circuito corticoestriatopalido(nigro)talamocortical, o principal mecanismo pelo qual os GB modulam as atividades motoras.

O GPi e a SNR enviam eferências GABAérgicas inibitórias também para o colículo superior (via palido(nigro)tectal) e para o NPPd (via palido(nigro)pedunculo pontina), estruturas essas intimamente relacionadas, respectivamente, com os tratos tectoespinal e reticuloespinal. Essas vias constituem mecanismos alternativos pelos quais os GB podem influenciar o comportamento motor.

O NPP recebe aferências de variadas estruturas, cada uma delas com seu respectivo neurotransmissor, a citar: NST (GLU), GPi (GABA), SNR (GABA), GPe (GABA), SNC (DA), *striatum* (GABA?), tálamo (ACh), córtex sensitivo-motor (GLU) e medula espinal (neurotransmissor desconhecido)^(209,306-309.). Segundo alguns, as aferências mais expressivas são aquelas provenientes do GPi e da SNR: ambas são GABAérgicas⁽³⁰⁷⁾ e fazem sinapse com neurônios GLUérgicos do NPPd⁽²⁰⁹⁾. Já as aferências medulares fazem sinapse com neurônios colinérgicos do NPPc; nesse contexto, o NPPc parece ser nada mais que um sítio de retransmissão dos impulsos medulares para o tálamo⁽²⁰⁹⁾.

As projeções (eferências) do NPP podem ser ascendentes (as mais proeminentes), descendentes ou mistas, em cujo caso os axônios eferentes se colateralizam, projetando-se nos dois sentidos⁽²⁰⁹⁾.

As projeções descendentes podem ser colinérgicas, originadas no NPPc, e GLUérgicas, oriundas do NPPd: aquelas terminam, sobretudo, em núcleos da formação reticular bulbar, em especial no núcleo reticular gigantocelular, de onde partem projeções bilaterais para a medula espinhal (trato reticuloespinhal bulbar ou lateral)⁽²⁰⁹⁾, mas também em núcleos reticulares pontinos⁽³⁰⁶⁾; estas, por sua vez, terminam diretamente na medula espinhal cervical e dorsal⁽²⁰⁹⁾. Por fim, outras eferências (aparentemente colinérgicas) se destinam aos núcleos cerebelares profundos^(7,209).

As principais projeções ascendentes são feitas para a SNC, NST e tálamo^(209,307). Outras estruturas, porém, são também alvos significativos de suas eferências, quais sejam: SNR, GPi e GPe; já o *striatum*, colículo superior, zona incerta, hipotálamo e complexo amigdalóide parecem ser sítios de projeção de menor importância^(209,306-309).

As projeções ascendentes trafegam através de duas vias: trato tegmental dorsal e trato tegmental ventral^(209,307).

Pelo trato tegmental dorsal, colinérgico, originado no NPPc, transitam as eferências talâmicas, que terminam em todos os seus núcleos, mas predominantemente nos inespecíficos e associativos^(209,307). No rato, 60% dos neurônios colinérgicos do NPP projetam para o tálamo e 90% dos impulsos do NPP para o tálamo são colinérgicos⁽²⁰⁹⁾.

As eferências destinadas aos GB, por sua vez, transitam pelo trato tegmental ventral, predominantemente GLUérgico (quando colinérgicas, essas projeções são também excitatórias) e originado no NPPd^(209,307). Acredita-se que cerca de 40% dos neurônios do NPP, em primatas, projetam-se também para os GB contralaterais. As projeções para o NST são excitatórias e freqüentemente bilaterais, tendo, como neurotransmissor, o GLU e, secundária e discutivelmente, a ACh. Alguns estudos demonstraram que 40% e 25% dos neurônios do NPP, respectivamente, do rato e macaco, projetam para a SN; a exata proporção das eferências destinadas às suas diferentes partes (SNC e SNR) ainda não é conhecida, embora se saiba ser

significativamente superior para a SNC. Os neurotransmissores envolvidos na projeção nigral parecem ser tanto o GLU quanto a ACh, ambos atuando de modo excitatório. Finalmente, as eferências palidais. Nos primatas não humanos essa projeção é menos densa que para o NST e SN e bem maior para o GPi que para o GPe. Sua ação é excitatória, embora não se conheça, com certeza, o neurotransmissor envolvido (provavelmente o GLU)⁽²⁰⁹⁾.

Para terminarmos essa revisão, falta-nos, apenas, discutir a porção ventral ou límbica dos GB e sua circuitaria, a via mesocorticolímbica.

O *striatum* ventral (núcleo accumbens + tubérculo olfatório) é a parte central deste sistema. Recebe aferências dopaminérgicas inibitórias da área tegmental ventral - ATV (a ATV emite eferências dopaminérgicas inibitórias também para a área pré-frontal, área entorrinal, cíngulo anterior e *locus coeruleus* e recebe aferências 5-HTérgicas inibitórias dos núcleos da rafe), aferências serotoninérgicas (5-HTérgicas) dos núcleos da rafe e aferências aparentemente glutaminérgicas (GLUérgicas) excitatórias de uma série de áreas corticais [cíngulo anterior, hipocampo, lobo piriforme (formado pelas áreas entorrinal, pré-piriforme e periamigdalóide), áreas pré-frontal e orbitofrontal medial, giros temporais superior e inferior e pólo temporal e do complexo amigdalóide. Suas eferências se fazem principalmente para o *pallidum* ventral (também para a região rostralateral do PM) e para a região rostradorsal da SNR. O *pallidum* emite eferências para a parte paramediana do núcleo dorsomedial magnocelular (DMmc) do tálamo, que, por sua vez, projeta para o cíngulo anterior. A SNR rostradorsal envia eferências para os núcleos dorsomedial parvocelular (DMpc) e ventral anterior magnocelular (VAmc) do tálamo, os quais projetam-se para o córtex pré-frontal dorsolateral e córtex orbitofrontal lateral.

Toda a circuitaria dos GB é somatotopicamente organizada. Assim é que, quando um impulso é gerado na área representativa do membro superior no córtex motor, ele ativa células estriatais, palidais, subtalâmicas, talâmicas e novamente corticais relacionadas, exclusivamente, com o controle do membro superior. De fato,

acredita-se que esses circuitos sejam realmente muito mais específicos, isto é, há grupos celulares envolvidos com funções muito específicas de partes bem discretas de um segmento corporal, como, por exemplo, flexão do dedo indicador.

Funcionalmente, os gânglios da base estão implicados na modulação das atividades ou comportamentos motores e cognitivos. Tais funções podem ser vislumbradas pela avaliação dos circuitos da região. Assim, o córtex motor, pré-motor e motor suplementar, o putâmen, o GPe, o GPi ventrolateral, a SNR caudal, a SNC e os núcleos talâmicos VLo, VLm e parte do VApc estão envolvidos com a função motora, enquanto que as áreas cognitivas do córtex e certas áreas límbicas, o caudado, o *striatum* ventral, o GPi dorsomedial, o *pallidum* ventral, a SNR rostral, a ATV e os núcleos talâmicos DM, VAmc e parte do VApc estão relacionados com sua função cognitiva. Não devemos nos esquecer, porém, que, pelas vias intra-hemisféricas, o córtex cognitivo influencia as áreas motoras corticais e, dessa forma, a ativação do córtex cognitivo pode estimular ambos os circuitos, cognitivo e motor.

Bem, mas como procedem os gânglios da base para modular os comportamentos motores e cognitivos?

Para responder a essa pergunta, recorreremos a Penney & Young, que propuseram a existência de dois circuitos básicos nos gânglios da base: direto e indireto (figura 5).

Pelo circuito direto, a ativação cortical determinaria a excitação estriatal pela via GLUérgica corticoestriatal. O St, por sua vez, pelas vias GABAérgicas ou peptidérgicas (encefalina, dinorfina, Sp) estriatopalidal e estriatonigral, inibiria o GPi e a SNR. O GPi e a SNR, inibidos, deixariam de inibir o tálamo pelas vias GABAérgicas pálido e nigrotalâmicas, que estaria então livre para excitar o córtex pela via GLUérgica talamocortical. Por este circuito de retroalimentação positiva, o impulso, gerado corticalmente, estaria liberado para exercer a função para a qual foi designado (figura 5).

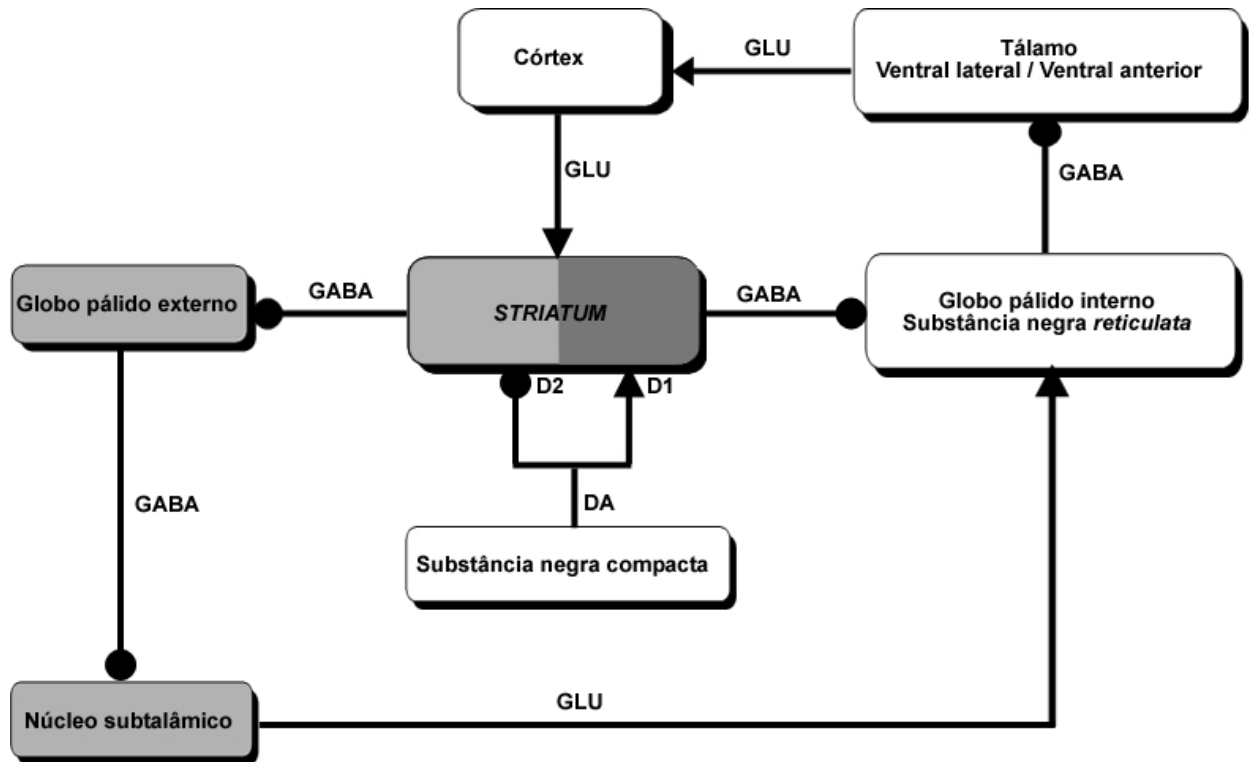


Figura 5 – Circuitos direto e indireto dos gânglios da base. A substância negra compacta age modulando esses circuitos, embora não seja integrante dos mesmos.

Legenda:

■ Via indireta

□ Comum às duas vias

■ Via direta

● Inibição

➔ Excitação

D1 = Receptor D1

D2 = Receptor D2

DA = Dopamina

GABA = Ácido gama-aminobutírico

GLU = Glutamato

Para que tal função possa ser executada de forma harmoniosa, porém, faz-se necessário que outros impulsos gerados, deletérios para a função em questão, sejam inibidos. A esse fim serve o circuito indireto.

Pelo circuito indireto, a ativação cortical excita o St pela via corticoestriatal GLUérgica, o qual, por sua vez, inibiria o GPe pela via estriatopalidal GABAérgica ou peptidérgica. Uma vez inibido, o GPe deixaria de inibir o NST pela via palidossubtalâmica GABAérgica, que, por sua vez, excitaria o GPi e SNR, respectivamente, pelas vias GLUérgicas subtalamopalidal ou nigral. Estimulados, o GPi e SNR inibiriam o tálamo, respectivamente, pelas vias GABAérgicas pálido ou nigrotalâmica, impedindo-o de excitar o córtex pela via GLUérgica talamocortical. Por este circuito de retroalimentação negativa, os impulsos desnecessários ou mesmo deletérios para a execução apropriada da função, gerados corticalmente, seriam inibidos, dessa forma permitindo a realização adequada e harmoniosa da função motora desejada (figura 5).

Conforme o modelo proposto por Young & Penney⁽³⁰²⁾, a via dopaminérgica nigroestriatal participaria não diretamente, mas sim modulando esses circuitos, exercendo uma ação excitatória sobre o circuito direto e inibitória sobre o circuito indireto.

2.10 Organização somatotópica do *striatum*

Diversas estruturas encefálicas apresentam-se somatotopicamente organizadas. No cerebelo, por exemplo, observa-se a chamada somatotopia “fraturada”. Já no córtex somestésico e motor e nos núcleos motores (VOa, VOp e Vim) e sensitivo (VC) do tálamo, a somatotopia é mais elaborada, tomando a forma de um homúnculo.

Também os integrantes dos GB apresentam uma organização somatotópica, embora mais primitiva. Tal é o caso do *striatum*.

Não obstante sua considerável distância filogenética, ratos e primatas (não humanos e humanos) apresentam uma somatotopia estriatal bastante similar, como veremos a seguir.

2.10.1 Somatotopia em ratos

Inicialmente, verificou-se que, no rato, todas as principais regiões do córtex cerebral apresentam projeção estriatal bilateral, embora de predomínio ipsolateral⁽³¹¹⁾, inclusive o córtex somestésico⁽³¹⁰⁾.

Em um estudo, o *striatum* foi aleatoriamente dividido em duas regiões, medial e lateral, e esta, em dorsal e ventral. No primeiro experimento, comparou-se a repercussão clínica da lesão química com ácido ibotênico das regiões estriatais lateral e medial e verificou-se que a lesão daquela, mas não desta, resultava em redução transitória da alimentação, redução mais duradoura do peso e piora crônica da mordedura e da preensão do alimento com a pata dianteira. No experimento seguinte, empregando-se a mesma técnica, compararam-se os resultados da lesão das áreas dorsal e ventral do *striatum* lateral e observou-se que aquela comprometeu a preensão com a pata dianteira e esta, a mordedura, a alimentação e o peso do animal. Embora pouco refinados, esses experimentos sugerem uma representação motora no *striatum* lateral, sendo a da pata dianteira dorsal à da boca⁽³¹⁶⁾.

Em outro estudo, determinaram-se, inicialmente, através da estimulação com microeletrodo, as áreas motoras corticais da pata dianteira, pata traseira, vibrissa/campo visual frontal e mandíbula/lábios/língua. Posteriormente, para determinar a projeção estriatal de cada uma dessas áreas corticais, procedeu-se a injeção intracortical de traçadores anterógrados. A análise auto-radiográfica demonstrou a seguinte distribuição estriatal das projeções corticais motoras: a. Áreas apendiculares: 1/4 dorsolateral; b. Área da vibrissa/campo visual frontal: 1/4 dorsomedial; e c. Área da mandíbula/lábios/língua: 1/4 ventrolateral do *striatum*⁽³¹⁷⁾.

Baseados nas coordenadas obtidas do atlas de Paxinos & Watson⁽³¹⁸⁾, outros pesquisadores implantaram, estereotaxicamente, eletrodos nas áreas corticais motora da pata dianteira, sensitivo-motora da pata traseira, motora da vibrissa e sensitiva da vibrissa. Cerca de 18-24 horas após, iniciou-se a estimulação elétrica dessas áreas, que foi mantida por 45 minutos. Dois minutos após seu início, injetou-se [C₁₄]-2-desoxiglicose pela veia da cauda. Após o sacrifício dos animais e remoção do cérebro, observou-se no setor dorsolateral do *striatum* anterior, utilizando-se a técnica auto-radiográfica, que a ativação estriatal induzida pela estimulação da área cortical sensitivo-motora da pata posterior foi dorsomedial, a da pata dianteira (córtex motor), ventrolateral e a da vibrissa (córtex motor e somestésico), medial⁽³¹⁹⁾.

Conquanto bastante reveladores os trabalhos até então revistos, o esclarecimento definitivo da somatotopia estriatal só foi possível com os estudos empregando o registro celular com microeletrodo⁽²⁹⁻³¹⁾. Utilizando-se essa técnica, avaliou-se a atividade de neurônios do *striatum* lateral, em ratos despertos e livres (sem contenção), considerando-se a função sensitivo-motora. Cada célula identificada foi avaliada nas seguintes situações: animal em repouso, movimentação ativa, manipulação passiva de um segmento e estimulação cutânea. Estando o animal em repouso, o índice de disparo das unidades relacionadas às patas foi próximo de zero. Das unidades que dispararam à movimentação ativa de uma pata, 89% também o fizeram à sua manipulação passiva: células responsivas à manipulação da pata dianteira (79%) e contralateral (90%) foram muito mais frequentes que células responsivas à manipulação da pata traseira (21%) e ipsilateral (10%). Dentre os neurônios sensíveis à manipulação passiva, 71% responderam à estimulação cutânea da mesma pata, mas não de outra parte do corpo. Esses achados, em conjunto, sugerem uma precisa convergência das fibras corticoestriatais oriundas do córtex motor e somestésico no *striatum*. Centenas de unidades relacionadas a partes individuais do corpo

foram detectadas ao longo do eixo rostrocaudal (no intervalo compreendido entre 1.6mm anterior e 2.12mm posterior ao bregma) do *striatum* lateral. Quanto à distribuição dessas células, verificou-se que aquelas relacionadas à pata traseira apresentavam uma localização mais dorsal, enquanto aquelas relacionadas à região oral situavam-se ventralmente, não havendo sobreposição entre essas áreas. Entretanto, células relacionadas a outras partes do corpo se sobrepuseram, dorsalmente, àquelas da pata traseira, embora tivessem diferido quanto ao grau de extensão ventral de sua distribuição estriatal. Assim, a representação da pata anterior se estendeu ventralmente mais que a da pata traseira, mas não tanto quanto a área de representação do pescoço. Cumpre ressaltar que a superposição verificada no sentido dorsoventral se deveu a grupos neuronais representativos das várias áreas corporais e não a neurônios isolados, os quais não mostraram qualquer tendência à sobreposição ou convergência.

Curiosamente, tanto quanto saibamos, nenhum estudo utilizando a estimulação com micro ou macroeletrodo foi realizado para a definição da somatotopia estriatal desses animais.

Em conclusão, no rato, o território sensório-motor estriatal localiza-se em sua região lateral, estando a pata traseira representada dorsalmente, a face, ventralmente e a pata dianteira, em uma posição intermediária. Superposição das áreas de representação da face/pata dianteira e da pata dianteira/pata traseira são comuns, contrariamente ao que ocorre entre as áreas de representação da face e pata traseira.

2.10.2 Somatotopia em primatas não humanos

Várias técnicas foram utilizadas para a determinação da organização somatotópica do *striatum* dos primatas não humanos.

Os primeiros trabalhos empregaram a injeção intracortical motora⁽³²⁰⁾ e somestésica⁽³¹³⁾ de aminoácidos traçadores anterógrados e análise auto-radiográfica do putâmen. As áreas corticais de injeção corresponderam àquelas de representação da face, membro superior e membro inferior. Demonstrou-se, com essa técnica, que o membro inferior estava representado na região putamenal dorsal e rostral; a face na região ventral e caudal; e o membro superior em uma região intermediária entre as duas anteriores. O mesmo padrão foi observado para as representações motora e sensitiva, embora esses experimentos tenham sido realizados em grupos de animais

distintos. Constatou-se, no entanto, que a projeção corticoestriatal motora era bilateral⁽³²⁰⁾, ao passo que a somestésica era exclusivamente ipsolateral⁽³¹³⁾.

Em outro estudo, inicialmente se procedeu a identificação das áreas de representação do pé, tronco, mão e boca no córtex motor e somestésico através do registro e estimulação com microeletrodo. Concluída essa fase, essas áreas foram injetadas com dois traçadores anterógrados distintos, a peroxidase de rabanete e a S₃₅-metionina. Após o sacrifício dos animais e remoção do cérebro, cortes coronais foram realizados para análise histopatológica e da imunorreatividade à met-enkefalina (objetivo: distinguir os dois compartimentos putamenais, isto é, estriossomos e matrissomos). Várias constatações importantes derivaram desse estudo: a. A mesma organização somatotópica observada nos trabalhos anteriores foi confirmada na presente pesquisa; b. O córtex somestésico não envia projeções para o putâmen contralateral; c. As áreas corticais somestésica e motora de representação de um mesmo segmento corporal (exemplo: mão) enviam projeções ipsolaterais somatotopicamente organizadas para os mesmos matrissomos putamenais; d. O putâmen recebe também projeções somatotopicamente organizadas do córtex motor contralateral, as quais terminam em matrissomos que se interdigitam (projeções das áreas dos membros superior e inferior) ou sobrepõem (projeções da área da face) aos seus correspondentes ipsolaterais; e. As áreas motoras representativas da região axial do corpo (face e tronco) enviam mais projeções para o putâmen contralateral que as áreas motoras representativas das partes distais dos membros (mão e pé); e f. Os matrissomos putamenais motores/sensitivos ipsolaterais e motores contralaterais apresentam um arranjo alternante, entremeados por matrissomos não recipientes de projeções sensitivo-motoras e estriossomos; esse padrão de retalho não lembra nem a somatotopia homuncular do córtex sensitivo-motor, nem a somatotopia “fraturada” do cerebelo, assemelhando-se mais ao arranjo de colunas alternantes de dominância ocular do córtex visual⁽³¹²⁾.

Utilizando-se o registro com microeletrodo, verificou-se que 50% ou mais dos neurônios putamenais^(28,321) e 7.6% das células do caudado apresentavam resposta ao estímulo sensitivo-motor periférico, 52.4% dos quais respondendo (aumento do disparo) à movimentação ativa e manipulação passiva de um segmento corporal específico, 43.6% apenas à movimentação ativa e 4% somente à manipulação passiva⁽²⁸⁾. A estimulação com microeletrodo, por sua vez, com intensidade de

grandeza apenas suficiente para provocar a menor resposta motora (limiar de excitabilidade), evocou discreto movimento de um segmento corpóreo específico em 21.6% dos sítios putamenais examinados, mas em nenhum daqueles do caudado^(27,28). A cada um desses sítios, com uma extensão aproximada de 1200µm, denominou-se zona estriatal microexcitável. Embora os movimentos apendiculares induzidos pela microestimulação tivessem sido exclusivamente contralaterais, movimentos orofaciais e axiais bilaterais ocorreram em uma pequena percentagem dos casos⁽²⁷⁾. As organizações somatotópicas do putâmen sugeridas por esses dois estudos, realizados nos mesmos animais, mas empregando diferentes técnicas (microrregistro e microestimulação), foram perfeitamente superponíveis, indicando a seguinte distribuição ao longo do eixo rostrocaudal do putâmen: face, ventromedial; membro inferior, dorsolateral; e membro superior, em uma posição intermediária^(27,28).

Informações adicionais foram providas por um estudo similar, mas empregando, associadamente, a estimulação cortical. Eletrodos para estimulação crônica foram implantados na área motora (M1) de representação das partes distal e proximal do membro superior e no território de representação do membro superior da área motora suplementar (AMS). Registro putamenal com microeletrodo foi realizado simultaneamente à estimulação das três áreas corticais mencionadas. Em conformidade com o padrão de atividade espontânea, os neurônios putamenais foram classificados em dois tipos: a. Fasicamente ativos: silenciosos com o animal em repouso e fasicamente ativos durante o movimento; são, aparentemente, neurônios matrissomais com dendritos espinhosos; e b. Tonicamente ativos: exibem uma descarga basal de 2-10Hz e potenciais de ação de maior duração; trata-se, possivelmente, de interneurônios colinérgicos matrissomais. Verificou-se que a latência para a resposta putamenal evocada pelo estímulo de M1 era menor que aquela induzida pelo estímulo da AMS. Três tipos de resposta à estimulação cortical foram observadas: resposta exclusiva ao estímulo de M1 (recipientes de M1), resposta exclusiva ao estímulo da AMS (recipientes da AMS) e resposta a ambos (recipientes de M1/AMS), estando esses recipientes localizados, respectivamente, nas regiões ventrolateral, dorsomedial e intermediária do putâmen posterior. O estudo com microeletrodo revelou que movimentos do membro superior podiam ser suscitados pelo estímulo desses três territórios, embora de maneira diversa: imediata e usual na zona recipiente de M1, menos freqüente na zona mista (M1/AMS) e rara na zona recipiente da AMS. Verificou-se também que os neurônios

representativos da parte distal do membro superior estavam localizados ventralmente àqueles representativos da parte proximal nas zonas recipientes de M1 e de M1/MAS⁽³²¹⁾.

Sumarizando, o putâmen dos primatas não humanos apresenta-se somatotopicamente organizado em matrissomos ao longo do eixo rostrocaudal de sua região posterior (caudal), organização esta que lembra uma colcha de retalhos. O membro inferior está representado dorsolateralmente, a face, ventromedialmente e o membro superior, em uma posição intermediária, estando sua parte distal representada ventralmente à sua parte proximal. As projeções corticoestriatais oriundas do córtex motor e somestésico de um mesmo lado convergem para os mesmos matrissomos putamenais, enquanto aquelas originadas no córtex motor contralateral terminam em matrissomos que se interdigitam (áreas apendiculares) ou sobrepõem (área da face) aos seus correspondentes ipsolaterais. O córtex somestésico, porém, só projeta-se para o putâmen ipsolateral. Embora o putâmen apresente representação motora bilateral, sua estimulação só raramente evoca resposta motora ipsolateral. Além disso, a microestimulação da zona recipiente exclusiva das projeções da área motora suplementar também só muito infreqüentemente suscita atividade motora.

2.10.3 Somatotopia em primatas humanos

Mencionamos, anteriormente, que o putâmen só foi até hoje utilizado como alvo de interesse em cirurgia funcional em primatas humanos em dois estudos⁽¹⁰⁻¹²⁾, em nenhum deles tendo se realizado o mapeamento fisiológico do alvo (macroestimulação, microrregistro ou microestimulação) previamente à sua lesão. Algumas tentativas de mapeamento com tomografia por emissão de pósitron (positron emission tomography – PET) foram feitas^(322,323). Verificou-se, com essa técnica, que o caudado era ativado durante tarefas motoras que exigiam aprendizado, o putâmen anterior, quando se realizava tarefas motoras alternadas e o putâmen posterior, quando uma única e simples tarefa motora era continuamente repetida⁽³²²⁾. Por não possuir uma resolução suficientemente alta, porém, nada mais foi possível decifrar com a PET⁽¹⁵⁾. Assim, a organização somatotópica do putâmen humano permaneceu uma incógnita até relativamente recentemente.

O advento da ressonância magnética funcional (RMf) com a técnica BOLD (blood oxygen level-dependent = dependente do nível sanguíneo de oxigênio), felizmente, propiciando o mapeamento funcional não invasivo do cérebro, alterou definitivamente esse panorama.

O modelo de trabalho da técnica BOLD baseia-se em fenômenos hemodinâmicos microvasculares: o incremento regional da atividade neuronal determina vasodilatação local e, conseqüentemente, aumento do fluxo sanguíneo e da oxihemoglobina e redução da desoxihemoglobina. Possuindo essa substância (desoxihemoglobina) propriedade paramagnética, seu decréscimo local determina um hipersinal nas seqüências ponderadas em T2, imagem esta que traduz, pois, a hiperatividade neuronal regional^(14,16,324).

Utilizando-se a RMf com a técnica BOLD, constatou-se que as tarefas motoras que demandam maior atividade cognitiva e o olhar sacádico determinam ativação do caudado e putâmen pré-comissural^(14,15,17). Tarefas motoras unilaterais simples e repetitivas (exemplo: flexão-extensão dos dígitos ou artelhos), por outro lado, determinam ativação bilateral (contralateral = 100% e ipsilateral = \pm 50% dos casos) da região dorsolateral do putâmen posterior ou retrocomissural (posterior à comissura anterior), razão pela qual essa região é considerada como o território putamenal sensório-motor; só infreqüentemente o caudado e o putâmen anterior (pré-comissural) são ativados por essas tarefas⁽¹⁴⁻¹⁷⁾. Segundo alguns, tarefas unilaterais determinam uma maior ativação do *striatum* que tarefas bilaterais simultâneas; além disso, nesse estudo, realizado em 22 indivíduos saudáveis (20 destros e 2 canhotos), o grau de ativação do *striatum* esquerdo foi superior ao do direito (18 destros e 1 canhoto), independentemente do dimídio utilizado para a execução da tarefa motora e nas tarefas bilaterais simultâneas, sugerindo uma dominância do *striatum* esquerdo⁽¹⁵⁾. Segundo outros, a ativação putamenal ipsilateral foi mais acentuada quando da realização da tarefa com os dígitos não dominantes⁽¹⁷⁾. A seguinte organização somatotópica foi observada no território sensório-motor do putâmen: artelhos, dorsolateralmente; face, ventromedialmente; e dígitos, em uma posição intermediária entre as duas anteriores^(14-15,17). Sobreposição parcial dessas áreas, principalmente entre as dos dígitos e lábios, sendo mais rara entre as dos dígitos e artelhos e as dos lábios e artelhos, não foi infreqüente⁽¹⁷⁾. As seguintes distâncias foram observadas entre elas: face/dígitos = 6.4 ± 4.3 mm; face/artelhos = 4.5 ± 1.1 mm; e dígitos/artelhos =

$6.9 \pm 3.3\text{mm}^{(16)}$. Tais sobreposições, não observadas nos estudos neurofisiológicos em primatas não humanos, muito mais provavelmente refletem a ainda inadequada acurácia dos aparelhos de RM para a realização dos estudos funcionais do que reais sobreposições. Curiosamente, a área de ativação putamenal esquerda provocada pelo movimento dos dígitos ipsolaterais tende a ser anterior àquela evocada pelo movimento dos dígitos contralaterais; no putâmen direito, por outro lado, essas áreas tendem a se sobrepor⁽¹⁷⁾. Apenas em um dos trabalhos consultados foi proposta uma organização triangular, ao invés da organização oblíqua mencionada, apresentando os artelhos uma projeção rostródorsal, os dígitos, uma posição caudoventral e a face, medial a ambos⁽¹⁶⁾. Como podemos observar, a somatotopia estriatal humana, semelhantemente ao que foi observado em ratos e primatas não humanos, também apresenta o aspecto de colcha de retalhos. Resta ainda definir se esse padrão reflete a presença de um único mapa corporal descontínuo ou diversos mapas corporais funcionalmente segregados⁽¹⁷⁾.

3 MÉTODOS

Esta pesquisa foi realizada no Laboratório de Microcirurgia e Estereotaxia Experimental da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás, no período compreendido entre novembro de 2001 e janeiro de 2005, tendo sido aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa Médica Humana e Animal - CEPMHA da Universidade Federal de Goiás (protocolo nº 017/2001) aos 21/03/2001 e pelo Comitê de Ética em Pesquisa – CEP da Universidade Federal de São Paulo (CEP nº 497/01) aos 29/06/2001.

Cinquenta e quatro ratos Wistar machos, com peso inicial (dia da cirurgia) variando entre 250 e 345 gramas (278.17 ± 37.17), foram utilizados na fase experimental. Os animais, fornecidos pelo Biotério da Universidade Federal de Goiás (UFG), foram transportados para nosso Laboratório no dia anterior ao do início do experimento e alojados em gaiolas individuais, com livre acesso à ração e água e sob as mesmas condições ambientais (temperatura, umidade, pressão atmosférica e claridade), ali permanecendo por oito dias, até o término do experimento, sendo então sacrificados.

Os animais foram divididos em três grupos: um experimental (GE) e dois controles (GC), sendo um deles cirúrgico (GCC) e o outro clínico ou farmacológico (GCF). Os grupos GE e GCC, por sua vez, na dependência do lado operado (direito = D ou esquerdo = E), foram subdivididos em dois subgrupos, respectivamente: GED, GEE e GCCD, GCCE; a distribuição dos animais nesses quatro subgrupos foi feita de forma completamente aleatória. Vejamos, então, a composição desses grupos:

- a. Grupo experimental (GE): $n = 26$, constituído por animais submetidos à estriatotomia posterior direita (GED; $n = 15$) ou esquerda (GEE; $n = 11$).
- b. Grupo controle cirúrgico (GCC): $n = 18$, composto por animais submetidos à pseudolesão (*sham lesion*) estriatal posterior direita (GCCD; $n = 12$) ou esquerda (GCCE; $n = 6$).
- c. Grupo controle farmacológico (GCF): $n = 10$; nenhum animal desse grupo foi operado. Foram submetidos, exclusivamente, ao teste da harmalina, oito dias após seu ingresso no Laboratório, como os ratos dos grupos GE e GCC. Não foram, porém, sacrificados.

Passaremos, a seguir, a descrever as várias etapas metodológicas.

3.1 Determinação das coordenadas do alvo

Como mencionado anteriormente, as coordenadas da lesão putamenal posterior isquêmica da paciente-índice foram: 25.0mm lateral, 0-6.0mm superior (média = 3.0mm) e 2.0-5.0mm (média = 3.5mm) anterior ao ponto mediocomissural (PMC), medindo a linha intercomissural (linha entre as comissuras anterior – CA e posterior – CP) 25.0mm (figura 6). Baseando-se nesses dados, pode-se facilmente inferir que os valores numéricos das coordenadas antero-posterior e vertical correspondem a aproximadamente 1/8 da distância CA – CP.

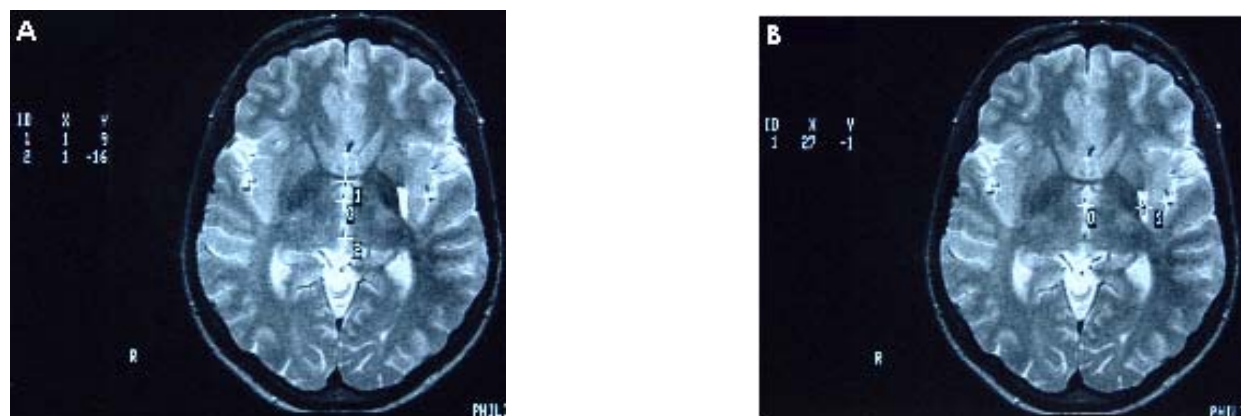


Figura 6 – Imagens de ressonância magnética ponderadas em T₂ da paciente-índice, realizadas paralelamente à linha intercomissural, demonstrando o cálculo das coordenadas das comissuras anterior e posterior (figura A: marcos 1 e 2, respectivamente) e do centro da lesão isquêmica (figura B: marco 1) em relação ao centro (marco zero) estabelecido pelo programa residente do scanner.

Para a transposição dessas coordenadas para o rato, utilizamos os platôs horizontais do Atlas de Paxinos & Watson⁽³¹⁸⁾ (em conformidade com a utilização de cortes axiais para a determinação das coordenadas do alvo na paciente-índice), distantes entre si 0.5mm e realizados paralelamente às linhas bregma-lambda e interaural. Considerando-se a maior proximidade do alvo desejado do bregma que do lambda, aquela foi a estrutura adotada como referencial antero-posterior, numa tentativa de minimizar as distorções entre os animais de diferentes pesos. Como referenciais para as coordenadas lateral e vertical, por outro lado, são universalmente utilizados, respectivamente, a sutura sagital e a superfície meníngea.

Inicialmente, identificamos os platôs axiais em que melhor podiam ser visibilizadas as comissuras anterior (platô 58, situado 6.6mm inferior) e posterior (platô 61, situado 5.1mm inferior) e, projetando-as na escala milimetrada do plano antero-posterior de seus respectivos platôs, obtivemos suas coordenadas: CA, 0.83mm e CP,

4.77mm, ambas posteriores ao bregma. Tais dados nos fornecem uma distância intercomissural, no rato, de $4.77 - 0.83 = 3.94\text{mm}$ (figura 7).

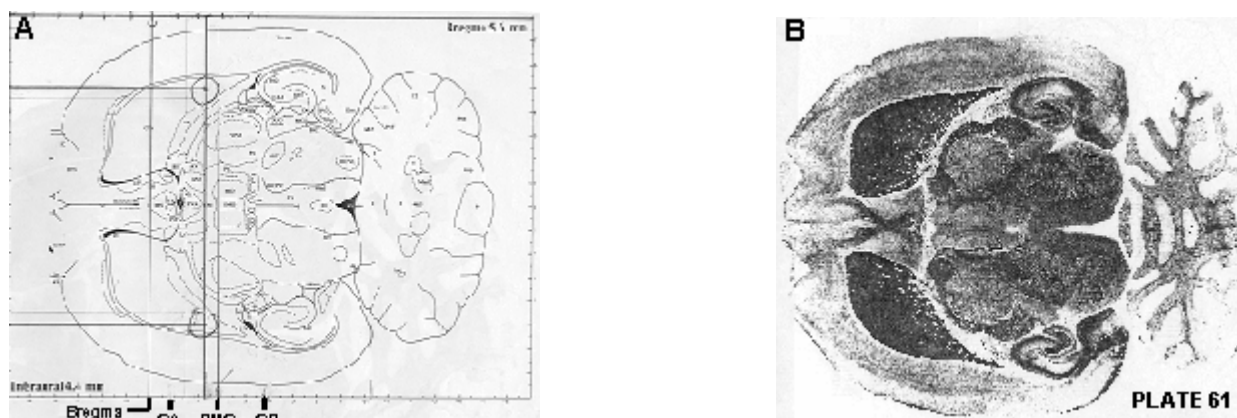


Figura 7 – Platôs horizontais do Atlas de Paxinos & Watson. Em A, observa-se a transposição das comissuras anterior (CA) e posterior (CP), ponto mediocomissural (PMC) e bregma para o para o platô horizontal correspondente à coordenada vertical estabelecida para o alvo, bem como a demarcação do alvo pretendido no *striatum* posterior. Em B, observa-se o platô 61 do Atlas de Paxinos & Watson, mostrando o *striatum* e suas relações anatômicas.

O ponto mediocomissural – PMC está localizado a meia distância vertical entre CA e CP, isto é, $(6.6 + 5.1) / 2 = 5.85\text{mm}$ inferior. Como nossa coordenada vertical está situada a cerca de $1/8$ da distância intercomissural (3.94mm) acima do PMC ($3.94 / 8 = 0.49\text{mm}$), deduz-se que ela está localizada 5.36mm ($5.85 - 0.49 = 5.36\text{mm}$) abaixo da superfície meníngea, isto é, em um ponto intermediário entre os platôs 60 (5.6mm inferior) e 61 (5.1mm inferior). Para efeito de cálculo, consideramos como referência vertical o platô 60. Na escala milimetrada antero-posterior desse platô, tendo o bregma como referencial, projetamos o PMC (localizado a meia distância antero-posterior entre CA e CP) e obtivemos sua coordenada antero-posterior: $[(4.77 - 0.83) / 2] + 0.83 = 2.8\text{mm}$ posterior ao bregma. Como nosso alvo está posicionado a aproximadamente $1/8$ da distância intercomissural (3.94mm) adiante do PMC ($3.94 / 8 = 0.49\text{mm}$), sua coordenada antero-posterior é $2.8 - 0.49 = 2.31\text{mm}$ posterior ao bregma. Ao plotarmos essa coordenada nos platôs 60 e 61 do Atlas de Paxinos & Watson, pudemos verificar que ela incidia exatamente sobre o *striatum* posterior (figura 7).

Determinadas as coordenadas vertical e antero-posterior do alvo (*striatum* posterior) no animal, resta-nos obter sua coordenada lateral. Na paciente-índice, a coordenada lateral era equivalente à distância CA – CP = 25.0mm . No rato, porém, plotando-se uma coordenada lateral de valor igual à sua distância CA – CP (3.94mm) no platô 60 (platô coincidente com a coordenada vertical), no ponto de intersecção com

a coordenada posterior estabelecida (2.31mm), a projeção assim realizada incidia sobre a interface pálido (globo pálido externo)-capsular (cápsula interna), o que era de todo inapropriado. A análise da RM da paciente-índice, porém, permitiu-nos verificar que a lesão isquêmica, inteiramente restrita ao putâmen posterior, media, em seu maior diâmetro, 6.0mm, isto é, cerca de 1/4 da distância CA – CP ($25 / 4 = 6.25\text{mm}$). Para manter o princípio da coerência homem / rato, adotado até o momento, supusemos que a lesão no alvo do animal deveria também medir, aproximadamente, 1/4 de sua distância CA – CP ($3.94 / 4 = 0.98\text{mm}$), isto é, cerca de 1.0mm. Utilizando-se o platô 60 como referência para a coordenada vertical, traçamos uma linha perpendicular à escala milimetrada antero-posterior passando pela coordenada antero-posterior (2.31mm posterior ao bregma) e verificamos que, ao longo dessa linha, para que uma lesão com 1.0mm de diâmetro lateral e antero-posterior ficasse restrita ao *striatum*, sua coordenada lateral deveria medir 4.9mm (projeção perpendicular do centro da lesão na escala milimetrada laterolateral do platô 60). Esse alvo foi também projetado nos platôs 59 e 61, o que possibilitou a verificação que, também no plano vertical, a lesão não ultrapassava os limites do *striatum* (figura 7).

Concluindo-se, a transposição do alvo da paciente-índice para o rato Wistar resultou nas seguintes coordenadas: 2.31mm posterior ao bregma, 4.9mm lateral à sutura sagital e 5.36mm inferior à superfície meníngea. A coordenada vertical obtida refere-se à da extremidade distal do eletrodo. Como veremos a seguir, porém, o eletrodo que utilizamos tem uma ponta exposta de 1.0mm. Para projetarmos o centro de sua ponta exposta na coordenada vertical desejada, portanto, devemos introduzir sua extremidade, adicionalmente, 0.5mm. Assim a coordenada vertical final corrigida para o eletrodo utilizado é $5.36 + 0.5 = 5.86\text{mm}$ inferior.

Após os estudos iniciais, as coordenadas assim obtidas foram corrigidas, de modo que, em nossos animais, uma lesão com 1.0mm de diâmetro não ultrapassasse os limites do *striatum* posterior. Dessa forma, as coordenadas finais adotadas foram: 1.8mm posterior ao bregma, 4.6mm lateral à sutura sagital e 5.85mm inferior à superfície meníngea.

3.2 Protocolos e banco de dados

Protocolos rígidos, passo a passo, foram estabelecidos para cada procedimento experimental e metodicamente seguidos, cada animal dispondo de suas próprias

fichas, a citar: relatório cirúrgico-anestésico, ficha de avaliação clínica pós-operatória, teste da harmalina, avaliação do tremor pelo observador independente e histopatológico.

Munido de todos os dados disponíveis e por nós orientado, um especialista em informática criou um extenso Banco de Dados, utilizando os programas Epi Info (CDC, Atlanta, USA, 2004) e MS Excel XP, visando a facilitar as análises estatísticas ulteriores.

3.3 Desenho geral do estudo

Considerando-se os objetivos da pesquisa, os animais foram aleatoriamente designados para um dos seguintes grupos: GE (GED ou GEE) e GCC (GCCD ou GCCE).

O GCF foi estabelecido para se determinar a intensidade, latência e duração dos tremores induzidos pela harmalina, bem como a ocorrência ou não de assimetria espontânea do tremor apendicular, em uma população de animais intactos, de modo a possibilitar a comparação dos dados obtidos com aqueles dos animais operados (GE e GCC).

No GE, lesão eletrolítica unilateral do alvo foi realizada para se determinar a eficácia do procedimento em reduzir, unilateralmente, o tremor apendicular induzido pela harmalina, bem como aumentar a latência e diminuir a duração dos tremores produzidos. Nesse grupo, previamente e posteriormente à realização da lesão, procedeu-se à estimulação elétrica do alvo para se avaliar os efeitos motores induzidos. Mostrando-se a estriatotomia posterior eficaz, seria fundamental demonstrar que o resultado obtido era realmente devido à lesão do alvo e não apenas à manipulação cirúrgica. Com esse objetivo, criamos o GCC: após a introdução do eletrodo no mesmo alvo, ele foi ali deixado por 10 segundos e então removido, sem se proceder qualquer estimulação ou lesão; trata-se dos animais pseudolesados (*sham lesion*).

Dois fatos, em especial, merecem ser destacados em relação aos grupos GE e GCC:

- a. Lesões (GE) e pseudolesões (GCC) foram realizadas no *striatum* de um ou outro hemisfério cerebral para dificultar a análise quanto à esperada assimetria

do tremor e para verificar se o grau de eficácia da cirurgia, caso assim fosse, era dependente do lado lesado.

- b. Durante a cirurgia, os ratos eram identificados em sua gaiola e no relatório cirúrgico-anestésico por ordem alfabética. Ao final dos experimentos do dia, o técnico, devidamente treinado, trocava a identificação dos animais, aleatoriamente, por algarismos arábicos. Dessa forma, os pesquisadores desconheciam completamente o procedimento realizado (lesão ou pseudolesão), bem como o lado operado (direito ou esquerdo).

Sete dias após a cirurgia, concluída a filmagem dos animais para demonstrar seu estado clínico, realizava-se o teste da harmalina. Cada rato foi continuamente avaliado por um único colaborador, do momento da administração da droga ao término de seu efeito, determinando-se a latência e duração da ação da harmalina e dos tremores por ela induzidos. Em dois momentos, correspondentes aos picos de ação da harmalina no tremor apendicular, o pesquisador principal e uma colaboradora foram responsáveis por filmar os animais, tanto espontaneamente quanto no transcurso das manobras desenvolvidas para permitir uma melhor análise do tremor apendicular. Nenhum instrumento foi utilizado para a mensuração objetiva da intensidade do tremor. Baseando-se na avaliação durante a filmagem e posteriormente, nos casos dúbios, na análise do filme, o pesquisador principal e sua assistente concluíam pela simetria ou assimetria do tremor observado.

Concluído o teste, os animais foram sacrificados com éter sulfúrico e seus cérebros, removidos e enviados para estudo histopatológico. A análise foi feita por um patologista colaborador independente.

As filmagens realizadas foram encaminhadas para um observador independente, o qual, seguindo critérios estabelecidos, quantificou o tremor das quatro patas nos dois momentos da filmagem de cada animal. Essa foi a única avaliação considerada para a determinação da simetria ou assimetria do tremor. A análise realizada pelo pesquisador principal e sua colaboradora não foi utilizada para esse fim. As duas avaliações foram, porém, cruzadas, para averiguar o índice de concordância, de modo a avaliar a acurácia da técnica por nós proposta para a análise do tremor.

3.4 Critérios de inclusão

- Animais: ratos Wistar.
- Sexo: masculino.
- Peso: 250 a 350g.
- Escore do TIH, conforme Escala de Kelly & Naylor⁽⁴⁰⁾: 3 ou 4 (quadro 1).
- Tremor apendicular de intensidade suficiente para permitir sua avaliação clínica, conforme análise pelo observador independente, independentemente de seu escore na Escala de Sharma, modificada por Biary et al (quadro 2)^(227,250).

3.5 Critérios de exclusão

- Presença de déficit motor persistente.
- Processo infeccioso ou hematoma intracraniano extra-axial exercendo efeito de massa sobre o parênquima cerebral subjacente, conforme verificação durante a remoção do cérebro para o estudo histopatológico.
- Presença de gliose reacional, hematoma ou lesão inflamatória/infecciosa na topografia do alvo, detectável à análise histopatológica.
- Lesão mecânica inadvertida infligida ao striatum durante o processo de perfuração craniana em animais do GCC, conforme constatação macro e microscópica.
- Lesão eletrolítica extra-estriatal pura nos animais do grupo GE.
- Lesão secundária (enumeradas no item 3) extra-estriatal pura nos animais do grupo GCC.

3.6 Via intraperitoneal

Imobilizado o animal em decúbito dorsal e em cefalodeclive, as injeções intraperitoneais de drogas foram realizadas no quadrante ífero-lateral direito do abdome, precedidas por aspiração, através de uma seringa de insulina angulada cranialmente 30° a 45°⁽³²⁵⁾.

3.7 Técnica anestésica

Anestesia foi realizada através da administração intraperitoneal de thionembutal 2.5% (diluição de 0.5g da droga em 20ml de água destilada), na dose e diluição de 30mg/kg/ml

(Abbott, EUA). Quando ineficaz, 25% da dose inicial era repetida, em intervalos de 15 minutos, até duas vezes. A anestesia intraperitoneal foi complementada, em todos os casos, com a infiltração do couro cabeludo com 30mg/kg de lidocaína a 2% sem vasoconstrictor (“Lidol”, Hipolabor, Contagem, Brasil), diluída em 1.5ml de soro fisiológico a 0.9% (Halex Istar, Goiânia, Brasil). Nos casos em que houve superficialização do nível de consciência durante o procedimento cirúrgico, suplementamos a anestesia com éter sulfúrico (Technion Indústria Química Exportadora Ltda., Itaboraí, Brasil), em curtos intervalos, por via inalatória.

3.8 Eletrodo

Confeccionamos o eletrodo em nosso próprio Laboratório utilizando uma agulha de acupuntura de aço (natural sterile acupuncture needle, gauge 28) com 0.35mm de diâmetro e 40mm de comprimento (Suzhou Guzu Acupuncture and Moxibustion Appliance Co Ltd, China), bastante resistente à deformação mecânica, a qual foi uniformemente isolada com esmalte (esmalte colorama maybelline “ultra/duração” cremoso café, Procosa Produtos de Beleza Ltda., São Paulo, Brasil); uma vez seco, sob magnificação com o estereomicroscópio e com o auxílio de uma lâmina de bisturi, o esmalte foi removido de 1.0mm da sua extremidade distal (ponta exposta = 1.0mm). Antes de cada cirurgia, o eletrodo, previamente limpo, era verificado quanto ao seu isolamento, com um multímetro, sua ponta exposta, com uma lupa, e seu alinhamento, com um alinhador.

3.9 Técnica cirúrgica

Uma vez anestesiado e realizadas a tricotomia e anti-sepsia do couro cabeludo com povidona (“Hi-Odin”, Laboratório Halex Istar, Goiânia, Brasil), o rato era colocado em um equipamento estereotáxico (Estereotáxico ETX 3/99, Insight Equipamentos Científicos Ltda., Ribeirão Preto, Brasil) extremamente similar àquele de Kopf (figura 8). As barras auriculares eram introduzidas, uma de cada vez, no meato acústico externo. Quando adequadamente posicionada, podia-se observar piscadelas ou tremor no olho ipsilateral à barra auricular sendo fixada. Além disso, após a fixação das duas barras auriculares, o posicionamento correto podia ser constatado pressionando-se o focinho do animal inferiormente, em cujo caso a cabeça do animal permanecia imóvel na nova posição (abaixada). O focinho do rato

era então ajustado na barra dos incisivos e a simetria das barras auriculares, conferida, de modo a se obter a exata centralização do animal no estereotáxico. Concluída a fixação, procedia-se uma incisão linear mediana antero-posterior de comprimento suficiente a permitir a identificação da sutura sagital, suturas coronais, bregma (ponto de intersecção entre as suturas coronais e sagital), suturas lambdóides e lambda (em vista da grande variabilidade anatômica observada quando utilizado o conceito clássico do lambda, isto é, o ponto de intersecção das suturas lambdóides e sagital, propôs-se conceituá-lo como o ponto de intersecção entre os prolongamentos mediais das suturas lambdóides e o prolongamento posterior da sutura sagital)⁽³¹⁸⁾. O periósteo era então descolado e um afastador autostático, colocado. Utilizando-se uma régua, procedia-se a projeção do alvo na superfície craniana (1.8mm posterior ao bregma e 4.6mm lateral à sutura sagital), onde se realizava um orifício craniano com cerca de 3.0mm de diâmetro, para cujo fim usava-se um perfurador elétrico (Multi-Micro NSR, NSR-Nevoni Indústria, Comércio e Representações Ltda., Rio de Janeiro, Brasil) com uma broca redonda de 2.0mm³. Qualquer remanescente ósseo no orifício era removido com o auxílio de uma agulha de insulina montada na seringa. O relativamente grande diâmetro da perfuração, considerando-se o pequeno diâmetro do eletrodo, visava evitar qualquer desvio do eletrodo em passagem pelo orifício. Com o eletrodo já fixado em um sulco na torre estereotáxica, tomavam-se as coordenadas verticais do bregma e lambda; a altura da barra dos incisivos era então ajustada até que esses reparos anatômicos se tornassem coplanares, isto é, com coordenadas verticais coincidentes. O eletrodo era então movido para o bregma, obtendo-se suas três coordenadas. Movendo-se o eletrodo 1.8mm posteriormente, ajustava-se a coordenada antero-posterior do alvo. O passo seguinte era a movimentação do eletrodo no plano mediolateral, de modo a fazer sua ponta coincidir com o reparo anatômico para a coordenada lateral, a sutura sagital. Obtida sua coordenada lateral, o eletrodo era movido 4.6mm lateralmente, assim ajustando-se a coordenada lateral do alvo. Para finalizar, o eletrodo era deslocado inferiormente, através do orifício craniano já preparado, até que sua extremidade tocasse a superfície meníngea, obtendo-se sua coordenada vertical, reparo que é para a coordenada vertical do alvo. Nesse ponto exato, procedia-se a perfuração meníngea com uma agulha de insulina, para abrir passagem para o eletrodo, evitando-se seu desvio, após o que o eletrodo era dirigido para sua coordenada vertical, 5.85mm inferiormente. Uma vez atingido o

alvo, o eletrodo era ali deixado por 10 segundos e então retirado (grupo GCC) ou se realizava a estimulação elétrica, lesão eletrolítica e nova estimulação elétrica antes da remoção do eletrodo. Para melhor visibilização e maior segurança, a identificação e tomada das coordenadas do bregma, lambda, superfície meníngea e sutura sagital; a leitura de todas as coordenadas nas escalas milimetradas do equipamento estereotáxico; a remoção de qualquer remanescente ósseo na perfuração craniana; e a passagem do eletrodo por esse orifício e sua descida até o alvo foram, todas, realizadas sob magnificação com lupa. Concluído o procedimento, o couro cabeludo era suturado (sutura contínua festonada), em um único plano, com fio de mononylon 3 zeros com agulha cortante (Ethicon, Johnson & Johnson, São José dos Campos, Brasil). Curativo aberto era realizado com povidona (“Hi-Odin”, Halex Istar, Goiânia, Brasil) e o animal devolvido para sua gaiola, onde era observado até despertar completamente da anestesia.

3.10 Estimulação elétrica do alvo

Para a estimulação elétrica, realizada apenas nos animais do grupo GE, utilizamos o aparelho Estimulus (modelo EL 0502, Insight Equipamentos Científicos Ltda., Ribeirão Preto, Brasil – figura 8). Após a introdução do eletrodo no alvo, ele era conectado, através de um cabo, ao pólo positivo do estimulador. A gálea ipsolateral e imediatamente adjacente à perfuração craniana, por sua vez, fixada com uma garra tipo jacaré, era conectada ao pólo negativo do aparelho. Os parâmetros de estimulação utilizados foram: estimulação monopolar, anódica, onda quadrangular bifásica, largura de pulso de 6 milissegundos (ms), frequência de 60Hz e duração de 6 segundos. As seguintes correntes foram, nessa ordem, aplicadas, em estímulos subseqüentes: 0.2, 0.5, 1.0 e 2.0mA (miliampères). A cada estimulação, realizada exclusivamente no alvo provável, as respostas motoras observadas nas quatro patas, tronco e cauda eram registradas, por escrito, na ficha do relatório cirúrgico-anestésico de cada animal. Após a estimulação, procedia-se a lesão eletrolítica do alvo. Concluída a lesão, nova estimulação era realizada utilizando-se os mesmos parâmetros descritos, porém apenas com a corrente de 2.0mA, para verificar o efeito da lesão nas respostas previamente obtidas.



Figura 8 – Estereotáxico de Kopf modificado para pequenos animais (A) e estimulador/lesionador de corrente contínua (B) utilizados na pesquisa (Insight Ltda.).

A estimulação elétrica do *striatum* posterior foi utilizada, na presente pesquisa, com duplo objetivo:

- a. Determinar as respostas motoras evocadas.
- b. Tentar definir, com base nos resultados obtidos, a organização somatotópica local.

3.11 Lesão eletrolítica do alvo

Terminada a estimulação, procedeu-se à lesão eletrolítica do *striatum* posterior dos animais do grupo GE, utilizando-se também o aparelho Estimulus, modelo EL 0502 (figura 8), que apresenta duas funções: estimulação e lesão com corrente constante. Para sua produção, foram empregados os seguintes parâmetros: lesão monopolar, anódica, onda quadrangular monofásica, frequência de 60Hz, duração de 6 segundos e corrente de 5.0mA.

3.12 Avaliação clínica pós-operatória

Os animais eram avaliados, clinicamente, por uma veterinária participante de nossa equipe de pesquisa, no primeiro, terceiro, quinto e sétimo dias pós-operatórios. Curativo, verificação do peso, troca de serragem e checagem da água e ração eram realizados nos mesmos dias.

A avaliação clínica pós-operatória foi padronizada para todos os animais, observando-se os seguintes itens: agitação (locomoção, cabeça e cauda), agressividade (morde, foge e debate-se), marcha (extensão do membro e assimetria), estação (amiotrofia e desequilíbrio) e outros achados.

3.13 Teste da harmalina

No dia de cada teste, a harmalina-HCl (H1392, lote 013K0979, Sigma Aldrich Co, St. Louis, EUA) era pesada em uma balança analítica de Mettler-Toledo, diluída em água deionizada estéril na proporção de 20mg/ml e administrada, na dose de 20mg/kg, por via intraperitoneal. Cada animal foi observado por um único pesquisador, inicialmente, de modo contínuo e, após se estabelecer a latência para a ação da droga, a intervalos de 10 minutos, até o completo desaparecimento de seu efeito, quando o teste era finalizado. Registrou-se, na ficha de cada animal referente ao teste da harmalina, a latência e duração do seu efeito (“estado harmalinoso”: designação que utilizamos para descrever o estado do animal sob o efeito da harmalina), bem como dos tremores por ela induzidos, considerando-se como tempo zero aquele da injeção da droga. Além disso, a intensidade global do tremor de cada rato foi graduada conforme a escala de Kelly & Naylor (quadro 1)⁽⁴⁰⁾ e a dos tremores axiais (cefálico, de tronco e de cauda), conforme a escala de Sharma, modificada por Biary et al (quadro 2)^(227,250). Já a intensidade do tremor nas quatro patas, como veremos a seguir, foi estabelecida pelo observador independente, de acordo com uma escala desenhada para esse fim. O colaborador responsável pela observação do animal o acompanhava, como expectador, também nos momentos da filmagem, parte integrante do teste da harmalina, que descreveremos a seguir.

Cumpramos mencionar que os ratos do grupo GCF, não operados, foram submetidos ao teste da harmalina no oitavo dia após sua chegada no Laboratório, dessa forma permanecendo o mesmo número de dias no Laboratório que os animais dos grupos GE e GCC.

3.14 Filmagem (figura 9)

Verificamos, nos estudos preliminares, que o tremor apendicular induzido pela administração IP de harmalina-HCl, na dose de 20mg/kg, apresenta pico bifásico: cerca de 45 e 110 minutos após sua aplicação. Objetivando a filmagem, sobretudo, a avaliação clínica do tremor apendicular, ela foi realizada precisamente nesses momentos, durando cada uma delas três minutos. Para permitir sua adaptação, os ratos foram colocados no cenário cinco minutos antes do início da filmagem; parte desse tempo era destinada à realização das manobras que seriam posteriormente repetidas. O mesmo cenário, filmadora (câmara digital Sony, modelo DCR-TRV 19, apoiada em um tripé) e fita (Panasonic, DVC, LP 90 minutos) foram utilizados para

todos os animais. Além disso, todas as filmagens foram realizadas pelo pesquisador principal, ao passo que as manobras para a avaliação do tremor foram executadas sempre pela mesma colaboradora (veterinária). Registros por vídeo foram obtidos tanto do tremor espontâneo, com o rato livre, quanto daquele observado durante as manobras. Em ambos os momentos (45 e 110 minutos), cada rato foi filmado em seis situações distintas e sempre na mesma seqüência (ver abaixo: 1.a → 2.a → 2.b → 2.c → 2.d → 1.b) , durando, cada uma, 30 segundos. Nenhum instrumento foi utilizado para a mensuração objetiva do tremor, tendo sido sua avaliação baseada apenas em critérios clínicos. Finalmente, todos os animais foram filmados por 30 segundos também previamente à administração da harmalina, para registrar qualquer anormalidade motora porventura existente.



Figura 9 – Cenário de filmagem do teste da harmalina.

3.14.1 Tremor espontâneo

Foi registrado de duas formas:

- a. Rato livre no cenário de filmagem (duração: 30 segundos): ideal para a avaliação global dos vários tremores: cefálico, tronco, cauda e apendicular proximal.
- b. Rato na câmara de observação (duração: 30 segundos): para permitir uma visão mais adequada do tremor apendicular distal espontâneo, construímos uma câmara de vidro translúcido, semelhante a um aquário, que foi apoiada sobre uma base retangular de madeira vazada, com 125.0cm de altura (figura 10). A câmara de observação foi construída com as seguintes especificações: espessura das paredes, 0.5cm; comprimento, 80.0cm; largura, 25.0cm; e

altura, 16.0cm. Esse artefato possibilitou uma perfeita visibilização e filmagem dos animais por baixo.



Figura 10 – Câmara de observação para avaliação do tremor espontâneo das patas. Vista inferior.

3.14.2 Manobras

Várias manobras, objetivando uma melhor análise do tremor apendicular, foram desenvolvidas:

- a. Utilizando-se o polegar e o indicador, pinça-se a pele da região nucal mediana e levanta-se as patas anteriores do rato, da forma mais simétrica possível, mantendo-o apoiado sobre as patas e quartos traseiros por 15 segundos. Após, segurando os quartos traseiros com a outra mão, o examinador, em um mecanismo de gangorra, empurra a cabeça do animal para baixo, fazendo com que ele apóie as patas anteriores, e o levanta sucessivas vezes por mais 15 segundos. Essa é a manobra ideal para a avaliação do tremor das patas anteriores; em sua segunda parte, ao se empurrar a cabeça para baixo, à medida que as patas anteriores se aproximam da superfície, o animal estende os dígitos, amplificando o tremor.
- b. Segurando-se o animal sob as axilas com o polegar e o indicador e apoiando seu tronco na palma da mão, ele é colocado em decúbito dorsal, em cefaloacive, com os quartos traseiros apoiados na superfície e as patas posteriores elevadas e livres. A cauda é então, intermitentemente, levemente tracionada e solta. É a manobra ideal para a avaliação simultânea do tremor nas patas traseiras. Duração: 30 segundos.

- c. Segura-se o animal sob as axilas com o polegar e o indicador, colocando-o em posição ortostática. Com o indicador da outra mão, apóia-se a parte distal de uma pata posterior e inclina-se o animal ipsolateralmente, simultaneamente apoiando-se o quarto traseiro do mesmo lado e elevando-se o quarto traseiro e pata posterior contralaterais. O tronco é então, sucessivamente, rodado lateral e medialmente, quando a pata posterior é apoiada na superfície e o tronco fletido, para novamente ser estendido e rodado lateralmente e assim por diante, algumas vezes. A manobra é primeiro realizada firmando-se uma pata posterior (15 segundos) e, a seguir, a outra (15 segundos), permitindo uma adequada análise do tremor das patas posteriores, uma de cada vez. Duração total: 30 segundos.
- d. Repetição da manobra descrita no item a.

3.15 Avaliação do tremor pelo pesquisador principal e uma colaboradora

Ao término das duas filmagens (45 e 110 minutos) e, nos casos dúbios ou discordantes, também posteriormente, pela análise do vídeo, o pesquisador principal e a assistente responsável pela execução das manobras, em avaliação conjunta, categorizaram o tremor de cada animal, de forma consensual, como simétrico ou assimétrico e, no último caso, também o lado com menor tremor (direito ou esquerdo).

3.16 Avaliação do tremor por um observador independente

Concluída a fase experimental, todos os filmes foram encaminhados para análise por um observador independente, um neurologista experiente no tratamento das desordens do movimento, cego quanto aos procedimentos experimentais.

Critérios rígidos foram estabelecidos para a análise dos vídeos, a saber:

- a. Tremor apendicular às manobras: escores de 0 (ausente) a 4 (máximo), com incrementos de 0.5, foram utilizados para graduar a intensidade do tremor nas quatro patas. Dada a considerável variação de sua intensidade entre os animais, estipulou-se que, para um dado animal, o escore 4 seria conferido para a pata que mais tremesse, considerada como a pata padrão, e que as demais patas receberiam escores proporcionais a ela. Assim, supondo-se que no animal X a pata que mais tremia era a anterior direita e que a intensidade do tremor na pata posterior esquerda era cerca de 25% daquela, os escores dessas duas patas seriam, respectivamente,

- 4 e 1, não interessando, por exemplo, que o animal Y tivesse uma pata com tremor de maior intensidade do que a anterior direita do animal X.
- b. Tremor apendicular espontâneo: bastante inconstante, apenas registrou-se qual pata o apresentava e, quando presente em mais de uma pata, em qual era mais acentuado.
 - c. Suficiência do tremor apendicular: categorização da intensidade do tremor apendicular em suficiente ou insuficiente para a análise.

Conquanto no momento da avaliação os escores de intensidade do tremor fossem conferidos para as patas anteriores e posteriores, direitas e esquerdas (pata anterior direita ou esquerda e pata posterior direita ou esquerda), concluída toda a fase experimental, quando da alimentação do banco de dados informatizado, as informações eram todas cruzadas, e as patas, anteriores ou posteriores, passavam a ser denominadas em consonância com o lado operado, isto é, ipso ou contralaterais à cirurgia (pata anterior ipso ou contra e pata posterior ipso ou contra). A denominação direita e esquerda, por razões óbvias, manteve-se inalterada para os animais do grupo GCF. O mesmo critério foi utilizado para o tremor espontâneo.

3.17 Critérios para a definição de tremor simétrico e assimétrico

Baseando-nos nos estudos preliminares, adotamos os seguintes critérios para a determinação da simetria ou assimetria do tremor apendicular às manobras:

3.17.1 Nas avaliações isoladas (45 ou 110 minutos)

3.17.1.1 Simetria

- a. Tremor de igual intensidade nas patas anteriores (direita = esquerda) e posteriores (direita = esquerda).
- b. Tremor menos intenso na pata anterior de um lado e na pata posterior contralateral (“redução cruzada” do tremor).

3.17.1.2 Assimetria

- a. Tremor menos intenso em ambas as patas de um dimídio, comparadas às do dimídio oposto.
- b. Tremor menos intenso na pata anterior ou posterior de um lado e de igual intensidade nas patas posteriores ou anteriores, respectivamente.

3.17.2 Na avaliação global (45 e 110 minutos)

3.17.2.1 Simetria

- a. Tremor simétrico nas duas avaliações (45 e 110 minutos).
- b. Tremor menos intenso de um lado na avaliação de 45 minutos e tremor menos intenso do lado oposto na avaliação de 110 minutos (“redução cruzada” do tremor).

3.17.2.2 Assimetria

- a. Tremor menos intenso do mesmo lado nas duas avaliações (45 e 110 minutos).
- b. Tremor menos intenso de um lado em uma das avaliações (45 ou 110 minutos) e tremor simétrico na outra avaliação (110 ou 45 minutos, respectivamente).

De posse dos escores do tremor apendicular emitidos pelo observador independente e seguindo-se rigorosamente os critérios supracitados, coube ao pesquisador principal e colaboradores a determinação final de sua simetria ou assimetria. Com o intuito de evitar qualquer viés, a avaliação do tremor realizada pelos pesquisadores não foi considerada para esse fim. Foi, outrossim, utilizada para determinar o grau de concordância com aquela feita pelo observador independente.

3.18 Percentagem de redução média global do tremor e índice de melhora

Levando-se em conta o objetivo primordial da estriatotomia posterior unilateral, isto é, a redução do TIH, e presumindo-se sua eficácia, era fundamental se determinar a percentagem dessa redução nos animais do grupo GE apresentando assimetria do tremor.

A percentagem de redução do tremor (%RT) nas patas anteriores foi calculada comparando-se o escore da pata com menor tremor com sua homóloga com maior tremor nas avaliações com 45 e 110 minutos. Suponhamos que os escores da pata anterior direita e esquerda na avaliação de 45 minutos tenham sido, respectivamente, 2 e 4 e na avaliação de 110 minutos, 1 e 3. Assim, a %RT na pata anterior direita, em relação à esquerda, foi de 50% na primeira avaliação e 66.6%, na segunda, o que confere à pata anterior direita uma **%RT média** de $(50\% + 66.6\%) / 2 = 58.3\%$.

O cálculo da %RT nas patas posteriores foi feito de maneira idêntica àquele das patas anteriores. Suponhamos que a **%RT média** da pata posterior direita, em relação à esquerda, tenha sido de 50%.

Dessa forma, a **%RT média global** (pata anterior e posterior) - **%RTG** no rato em apreço seria de $(58.3\% + 50\%) / 2 = 54.15\%$.

Criamos, também, uma outra variável, denominada **índice de melhora**, baseada na %RTG, assim classificada: leve, %RTG < 35%; moderada, %RTG de 35 a 55%; e acentuada, %RTG > 55%.

Obviamente, animais do GE com tremor simétrico não apresentariam redução do tremor, razão pela qual foram excluídos de quaisquer análises em que as variáveis %RTG e índice de melhora foram consideradas.

3.19 Sacrifício, remoção do encéfalo e preparo da peça para a histopatologia

Concluído o teste da harmalina, os animais dos grupos GE e GCC foram sacrificados utilizando-se a asfixia com éter sulfúrico (Technion Indústria Química Exportadora, Itaboraí, Brasil).

Previamente à craniectomia, procedeu-se às perfurações cranianas (Multi-Micro NSR, NSR-Nevoni Indústria, Comércio e Representações Ltda., Rio de Janeiro, Brasil) nas topografias do bregma e lambda, através das quais, utilizando-se uma agulha de insulina e nanquim, marcou-se a projeção dessas estruturas na superfície cerebral. Após a craniectomia e remoção do encéfalo, reforçou-se a marcação da projeção do bregma e lambda e colocou-se toda a peça em um frasco contendo formol tamponado com fosfato, pH 7.2, fornecido pelo Laboratório Biocito (Goiânia, Brasil), para fixação (figura 11).

Vinte e quatro horas após, separaram-se os hemisférios cerebrais e, utilizando-se régua, nanquim e pincel com ponta filiforme, traçou-se uma linha reta unindo as projeções corticais do bregma e lambda; duas outras linhas foram traçadas paralelamente àquela, 5 e 8mm abaixo, na face medial dos hemisférios cerebrais. Cada hemisfério cerebral foi então dividido, por secção com lâmina de micrótomo, em três peças: média (entre as linhas 5 e 8mm abaixo da linha bregma-lambda, correspondente, em teoria, à região cerebral onde se alojou a extremidade do

eletrodo), superior (acima da linha 5mm inferior) e inferior (abaixo da linha 8mm inferior). Esse procedimento objetivou manter o paralelismo entre os cortes histológicos e a linha bregma-lambda, utilizada como plano de referência para a confecção dos platôs horizontais do Atlas de Paxinos & Watson, adotado no presente estudo, esperando-se, com isso, uma pronta comparação entre os cortes histológicos de nossos animais e as secções horizontais do Atlas.

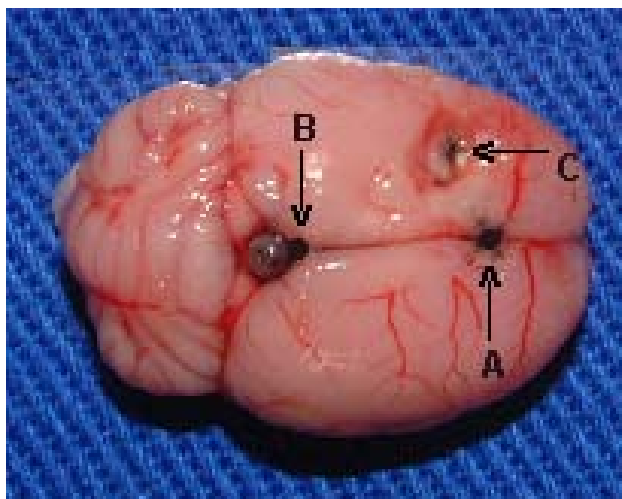


Figura 11 – Projeção do bregma e lambda na superfície cortical. A = bregma; B = lambda; C = ponto de entrada do eletrodo.

As seis peças obtidas foram mantidas em frasco com formol tamponado por 24 horas adicionais e, então, incluídas em parafina. Com o micrótomo, os blocos de parafina foram seccionados com cortes de 6μ de espessura, coletando-se, em lâmina histológica, escalonadamente, um corte a cada sete, desprezando-se os demais.

Como método de coloração, optamos por aquele de Kluver & Barrera, 1953, que usa a violeta de cresil e o *luxol fast blue*. Por essa técnica, a mielina cora-se de azul, as células inflamatórias, de rosa, e os neurônios, de violeta, permitindo um nítido reconhecimento das estruturas anatômicas e da zona de necrose induzida pela lesão eletrolítica⁽³²⁶⁾. Similarmente, a coloração com violeta de cresil foi também aquela selecionada por Paxinos & Watson para utilização em seu Atlas, o que reforçou nossa opção pelo método.

3.20 Estudo histopatológico

A análise histopatológica foi feita por um patologista independente, não participante dos experimentos e com área especial de atuação em Neuropatologia, conforme critérios estabelecidos pelo pesquisador principal e colaboradores, tendo sido suas conclusões revistas e, após consenso, retificadas ou ratificadas juntamente com o pesquisador principal.

Para a análise inicial foi utilizado um estereomicroscópio binocular, com ampliação de 15 e 30 vezes. Esse é o instrumento ideal para uma visão panorâmica, permitindo uma pronta comparação do corte histológico examinado com as secções (platôs) horizontais do Atlas de Paxinos & Watson e, conseqüentemente, a determinação da coordenada vertical da lâmina sob estudo. Para uma avaliação histológica mais pormenorizada, utilizou-se a microscopia óptica convencional (microscópio Labophot, da Nikon).

A lesão eletrolítica é constituída por uma zona de necrose coagulativa, provavelmente decorrente da trombose capilar promovida pela corrente elétrica, a qual é circundada por uma área de intensa reação inflamatória e astrocitária. Tal anel periférico representa tecido temporariamente alterado, mas não inviável⁽³²⁷⁾. Por essa razão, no presente trabalho, só consideramos como lesão a área correspondente à necrose coagulativa. À outra área denominamos zona de reação perilesional.

Todas as medidas obtidas no estudo histopatológico, às quais nos referiremos a seguir, foram realizadas com o auxílio de uma retícula milimetrada e do estereomicroscópio ou, mais raramente, do microscópio.

Vários aspectos concernentes à lesão merecem uma abordagem isolada:

3.20.1 Coordenadas da lesão

- a. Coordenada vertical: foi determinada por inferência, verificando-se o platô horizontal do Atlas de Paxinos & Watson correspondente ao corte em que aparecia a lesão. Teoricamente, como já mencionado, a coordenada vertical deveria corresponder a um ponto intermediário entre os platôs 60 e 61. Considerando-se o exposto, dependendo da localização real da lesão, sua coordenada vertical foi classificada em: platôs 59 e 60; platôs 60 e 61 isoladamente ou em conjunto; e > platô 61.

- b. Coordenada lateral: teoricamente 4.6mm lateral à linha média, foi determinada verificando-se a distância entre o centro da lesão e a face medial do hemisfério cerebral, perpendicularmente a esse reparo anatômico. Conforme a localização real da lesão, sua coordenada lateral foi classificada em: < 4.4mm, 4.4 – 4.8mm e > 4.8mm.
- c. Coordenada antero-posterior: não sendo possível projetar precisamente o bregma nos cortes histológicos, optamos por escolher uma outra estrutura, facilmente identificável nas lâminas, como reparo para a determinação da coordenada antero-posterior da lesão: o ponto mais posterior da curva do córtex do lobo temporal. Dessa forma, verificamos, no platô 60 do Atlas de Paxinos & Watson, paralelamente à face medial do hemisfério cerebral, a distância entre o ponto de projeção antero-posterior teórico da lesão (1.8mm posterior ao bregma) e o novo ponto de referência: 7mm. Dependendo da localização real da lesão, sua coordenada antero-posterior, medida a partir do reparo estabelecido e paralelamente à face medial do hemisfério cerebral, foi classificada em: < 6.8mm, 6.8 – 7.2mm e > 7.2mm.

3.20.2 Diâmetros da lesão

- a. Os diâmetros antero-posterior e lateral da lesão foram verificados por mensuração com a retícula milimetrada. Já o diâmetro vertical foi obtido por inferência: dependendo do número de platôs em que aparecia a lesão e considerando-se que cada platô equivale a 0.5mm, estimou-se sua medida.
- b. Dependendo de seu diâmetro antero-posterior, lateral e vertical, as lesões foram classificadas, em cada um desses planos, em: pequena, < 0.6mm; média, com 0.6 – 0.9mm; e grande, > 0.9mm.

3.20.3 Região mediolateral da lesão

O eixo mediolateral do striatum na topografia da lesão foi medido com a retícula milimetrada e dividido em 5/5. Conforme sua localização nesse eixo, a região estriatal da lesão foi classificada em: lateral, centrolateral, central, centromedial e medial.

3.20.4 Região antero-posterior da lesão

O eixo antero-posterior do *striatum* na lâmina histológica de referência (lâmina na qual se obtém as coordenadas e diâmetros da lesão) foi medido com a retícula

milimetrada e dividido em 3/3. Considerando-se sua posição no eixo antero-posterior, a localização estriatal da lesão foi classificada em: *striatum* posterior (1/3 posterior), *striatum* médio (1/3 médio), *striatum* anterior (1/3 anterior), ponta posterior do *striatum* (cauda do *striatum* posterior), *striatum* posterior/médio e *striatum* posterior/ponta.

3.20.5 Lesão iatrogênica

Em decorrência do processo de perfuração craniana e da remoção de algum fragmento ósseo residual, lesão inadvertida do parênquima cerebral subjacente, de intensidade variável, é, ao invés da exceção, a regra. Essas lesões, iatrogênicas em sua origem, foram classificadas em: leve, quando apenas a superfície cortical apresentava-se lesada; moderada, na vigência de lesão mais extensa, porém ainda confinada ao córtex; e acentuada, na presença de lesão associada do córtex e *striatum* posterior. Objetivamos, com esse procedimento, determinar o grau de interferência dessas lesões no resultado cirúrgico dos animais pseudolesados (GCC) e lesados (GE).

3.21 Análises estatísticas

A análise dos dados foi realizada utilizando-se programas estatísticos.

Os dados de **variáveis numéricas** foram analisados no programa MS Excel XP; nesse caso, além do cálculo estatístico descritivo, o teste *t de student* (teste t) foi empregado para a comparação entre médias. Dotado que é de um melhor poder de comparação, permite que amostras de pequeno tamanho, desde que conservando as características para aplicação de um teste paramétrico, como as observadas neste estudo, possa ser aplicado para análise comparativa.

Os dados de **variáveis nominais** foram analisados pelo programa Epi Info (CDC, Atlanta, USA, 2004), utilizando-se o teste do qui-quadrado (χ^2) para o tratamento das várias freqüências de dados observadas.

Finalmente, quando necessária a **análise comparativa entre médias e freqüências** das amostras estudadas, lançou-se mão do teste de Kruskal-Wallis (KW), também fornecido pelo programa Epi Info.

Em todos os testes estatísticos o **nível de significância** adotado foi o de **p<0.05**.

4 RESULTADOS

4.1 Comparação entre cirurgia (lesão ou pseudolesão) à direita x à esquerda

Os animais dos grupos GE e GCC foram, inicialmente, divididos em dois subgrupos, conforme o lado operado (direito ou esquerdo): GED, GEE, GCCD e GCCE. Não se constatou, porém, diferença estatisticamente significativa entre os subgrupos GED e GEE (χ^2 , $p = 0.6192$), nem entre os subgrupos GCCD e GCCE (χ^2 , $p = 0.5633$), no tocante à simetria ou assimetria do tremor induzido pela harmalina (TIH), de modo que os quatro subgrupos foram novamente reagrupados em apenas dois grupos: GE e GCC. Tal estratégia visou à simplificação dos cálculos estatísticos ulteriores.

4.2 Inclusão e exclusão de animais

Como previamente descrito, todos os animais preencheram os três primeiros critérios de inclusão: ratos Wistar, machos e peso entre 250 e 345g (278.17 ± 37.17). Além disso, ao teste da harmalina, nenhum animal apresentou escore inferior a 3, conforme a Escala de Kelly & Naylor. Finalmente, o tremor apendicular foi considerado suficiente para a análise em todos os animais.

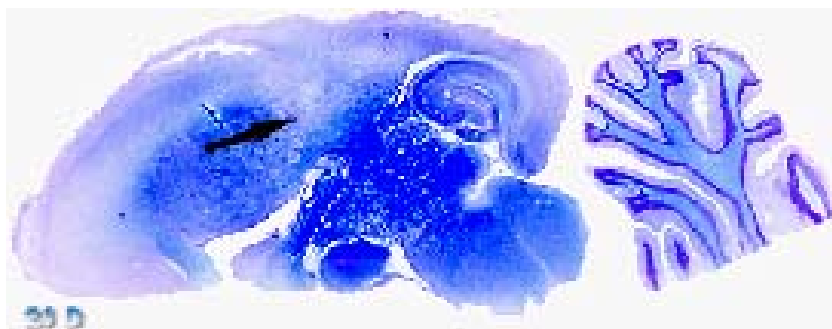


Figura 12 – Abscesso cerebral. Secção horizontal de um hemisfério cerebral revelando abscesso (seta) em fase inicial interessando o *striatum* posterior e córtex adjacente. Coloração pelo método de Kluver & Barrera.

Dos 44 animais operados (26 do grupo GE e 18 do grupo GCC), cinco (11.4%) apresentaram complicações (GE = 3; GCC = 2), um dos quais uma complicação dupla (GCC), perfazendo um total de seis complicações (13.6%). Foram elas: déficit motor transitório contralateral à lesão estriatal, durando cerca de 4 horas e então desaparecendo completamente, em um (2.3%); hemorragia subaracnóideia discreta ipsilateral ao hemisfério operado, restrita a um sulco, sem qualquer repercussão clínica, em três (6.9%);

e abscesso intracerebral ipsolateral à cirurgia, em dois (4.5%), um dos quais apresentando, simultaneamente, hemorragia subaracnóidea discreta. Desses cinco animais, apenas os dois (GE = 1; GCC = 1) com abscesso cerebral (figura 12), estendendo-se do córtex ao *striatum*, atendem aos critérios de exclusão, razão pela qual foram eliminados do estudo (quadro 4).

QUADRO 4 – CAUSAS DE EXCLUSÃO DE ANIMAIS

Causas de exclusão	GE (n)	GCC (n)
Abscesso cerebral	1	1 ^a
Lesão extra-estriatal	3	1 ^b
Gliose reacional	0	5
Lesão estriatal traumática	0	4

Legenda:

^a = animal também incluído em lesão estriatal traumática

^b = animal também incluído em gliose reacional (localização: cápsula interna/estria terminal)

GE = grupo experimental

GCC = grupo controle cirúrgico

n = número de animais

No grupo GE, a lesão apresentou localização extra-estriatal em três dos 26 animais (11.5%): cápsula externa = 1; cápsula externa/córtex temporal = 1; e cápsula interna/estria terminal = 1 (figura 13) e, conforme critérios estabelecidos, os três foram excluídos do trabalho, reduzindo para 22 o número de animais do GE (quadro 4).

Avaliamos também, no GE, o impacto da lesão cerebral, provocada pela perfuração craniana, no TIH. A lesão foi considerada acentuada em 4, moderada em 16, e dado indisponível em 2 (descartados da presente análise). A comparação entre os animais com lesão moderada e acentuada não mostrou significância estatística nem em relação à assimetria do tremor (χ^2 , $p = 0.2000$), nem quanto à percentagem de redução global do tremor (KW, $p = 0,9554$), não sendo, pois, necessária a exclusão de qualquer outro animal do grupo GE.

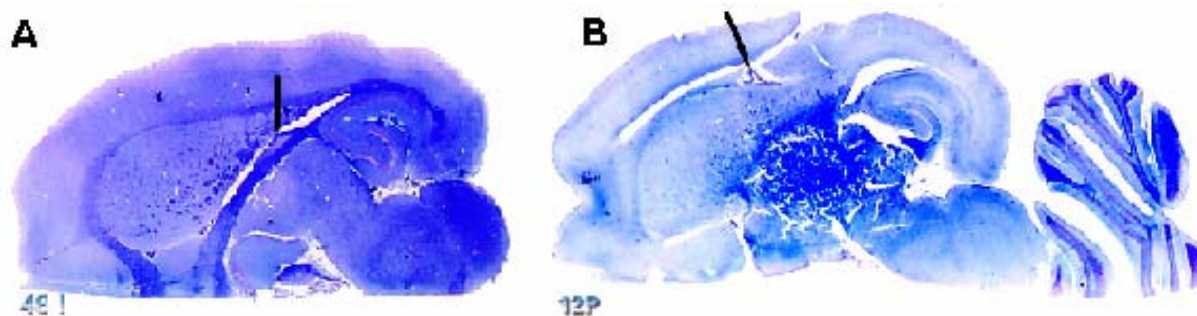


Figura 13 – Lesões eletrolíticas extra-estriatais. Secções horizontais de um hemisfério cerebral de dois animais do Grupo Experimental (GE) com lesão extra estriatal, ambos excluídos da pesquisa. Observa-se em A, lesão eletrolítica sem necrose coagulativa interessando a cápsula interna / estria terminal (seta) e, em B, lesão com necrose coagulativa localizada na cápsula externa (seta). Coloração pelo método de Klüver & Barrera.

Dos 18 animais do grupo GCC, nove apresentaram achados anormais ao estudo histopatológico (quadro 4): abscesso, em um (já citado anteriormente); reação glial, em cinco (quatro na topografia esperada do alvo e um na cápsula interna/estria terminal); e lesão acentuada (interessando o córtex e o *striatum* posterior) provocada pela perfuração craniana (lesão traumática), em quatro (associada ao abscesso, já mencionado, em um dos quatro). Conforme critérios estabelecidos, todos foram excluídos do trabalho (figura 14), restando apenas nove animais ao GCC.

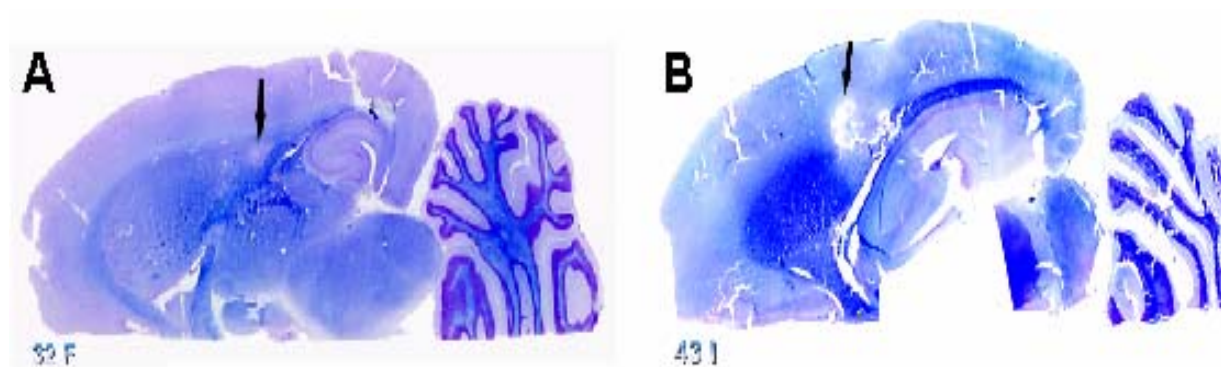


Figura 14 – Gliose reacional e lesão iatrogênica acentuada. Secções horizontais de um hemisfério cerebral em dois animais do Grupo Controle Cirúrgico (GCC), ambos excluídos da pesquisa. Observa-se em A, gliose reacional no *striatum* posterior (seta), e em B, lesão iatrogênica acentuada, acometendo o *striatum* e o córtex (seta), secundária ao trauma ocorrido durante a perfuração craniana. Coloração pelo método de Klüver & Barrera.

Dessa forma, após aplicados os critérios de inclusão e exclusão, dos 54 animais iniciais restaram apenas 41 para as análises subseqüentes, assim distribuídos: GE, 22; GCC, 9; e GCF, 10.

4.3 Análise do tremor espontâneo

De ocorrência variável, esteve presente em 25 animais (61%): 23 (92%) apresentaram tremor espontâneo exclusivamente em patas anteriores e dois (8%), simultaneamente, em ambas as patas do mesmo lado. Foi unilateral em 17 animais (contralateral à cirurgia em 9 e ipsilateral em 8) e bilateral (simétrico) ou ausente em 24. Na tabela 1 pode-se observar o número e freqüência de animais sem e com tremor espontâneo e, no último caso, sua localização.

Tabela 1 – MANIFESTAÇÃO E LATERALIDADE DO TREMOR ESPONTÂNEO NOS TRÊS GRUPOS DE ESTUDO

GRUPOS	CONTRA N (%)	IPSO N (%)	CONTRA = IPSO / D = EN (%)	NÃO N (%)
GE	6 (27.2%)	4 (18.2%)	4 (18.2%)	8 (36.4%)
GCC	3 (33.3%)	4 (44.5%)	1 (11.1%)	1 (11.1%)
GCF			3 (30%)	7 (70%)

Legenda:

GE = grupo experimental

GCC = grupo controle cirúrgico

GCF = grupo controle farmacológico

contra = pata contralateral à cirurgia

ipso = pata ipsilateral à cirurgia

D = pata direita

E = pata esquerda

As comparações entre os grupos GE x GCF (χ^2 , $p = 0.0130$) e GCC x GCF (χ^2 , $p = 0.0007$), quanto à unilateralidade do tremor {(ipso + contra) x [não + (ipso = contra ou direito = esquerdo)]}, mostraram-se estatisticamente significantes, demonstrando que a presença de tremor espontâneo unilateral parece ser um indicativo de cirurgia (lesão ou pseudolesão; não ocorreu em nenhum animal do grupo GCF), embora sua ausência ou bilateralidade não tivessem significado contrário (ocorreu em 14 dentre 31 animais operados: GE = 12 e GCC = 2). Por outro lado, a comparação entre os grupos GE x GCC não evidenciou significância estatística (χ^2 , $p = 0.3354$); isso mostra que a presença de tremor espontâneo não é um parâmetro útil para a determinação da cirurgia realizada (lesão ou pseudolesão). Finalmente, as análises descritivas intragrupo (GE: tremor espontâneo ipso = 4, tremor espontâneo contra = 6; e GCC: tremor espontâneo ipso = 4, tremor espontâneo contra = 3) da lateralidade (ipsilateral x contralateral à cirurgia) do tremor espontâneo demonstraram a inutilidade dessa variável também para a determinação da lateralidade da cirurgia.

4.4 Análise do tremor apendicular às manobras, percentagem de redução do tremor e índice de melhora

A frequência de animais com tremor simétrico e assimétrico nos três grupos, conforme a avaliação pelo observador independente, encontra-se discriminada

na figura 15. Em todos os animais com tremor assimétrico dos grupos GE e GCC, o tremor apendicular encontrava-se reduzido ipsilateralmente à cirurgia. Tais diferenças foram estatisticamente significantes entre os grupos GE x GCC (χ^2 , $p = 0.0001$) e GE x GCF (χ^2 , $p = 0.00003$), mas não entre GCC x GCF (χ^2 , $p = 0.5820$).

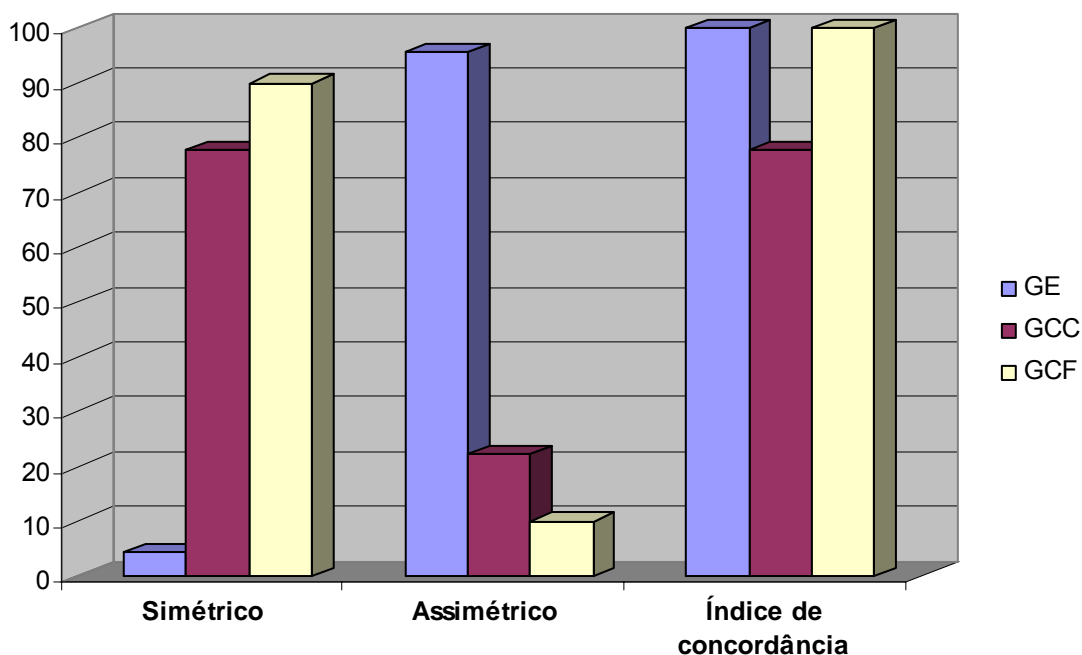


Figura 15 –Tremor induzido pela harmalina nos três grupos de animais, conforme avaliação pelo observador independente, e índice de concordância entre essa avaliação e aquela feita pelos pesquisadores.

Legenda:

GE = grupo experimental (simétrico = 4.5%; assimétrico = 95.5%)

GCC = grupo controle cirúrgico (simétrico = 77.8%; assimétrico = 22.2%)

GCF = grupo controle farmacológico (simétrico = 90.0%; assimétrico = 10.0%)

Índice de concordância (GE = 100.0%; GCC = 77.8%; GCF = 100.0%; e Global: 95.1%)

O índice de concordância entre a análise do tremor apendicular realizada pelo observador independente (a única considerada no trabalho) e pelo pesquisador principal e uma colaboradora foi bastante elevado (figura 15), atingindo, todos os animais considerados, a cifra de 95.1% (39/41 animais).

A percentagem de redução média do tremor - %RT (figura 16) foi, nas patas anteriores, $52.8\% \pm 18.43$ (22.9 – 75%) e, nas patas posteriores, $34.7\% \pm 21.74$

(0 – 66.6%). Essa redução, mais pronunciada nas patas anteriores, foi estatisticamente significativa (teste t, $p = 0.0061$). A percentagem de redução média global do tremor (%RTG), por sua vez, variou de 20.8 a 66.6% ($43.7\% \pm 14.22$).

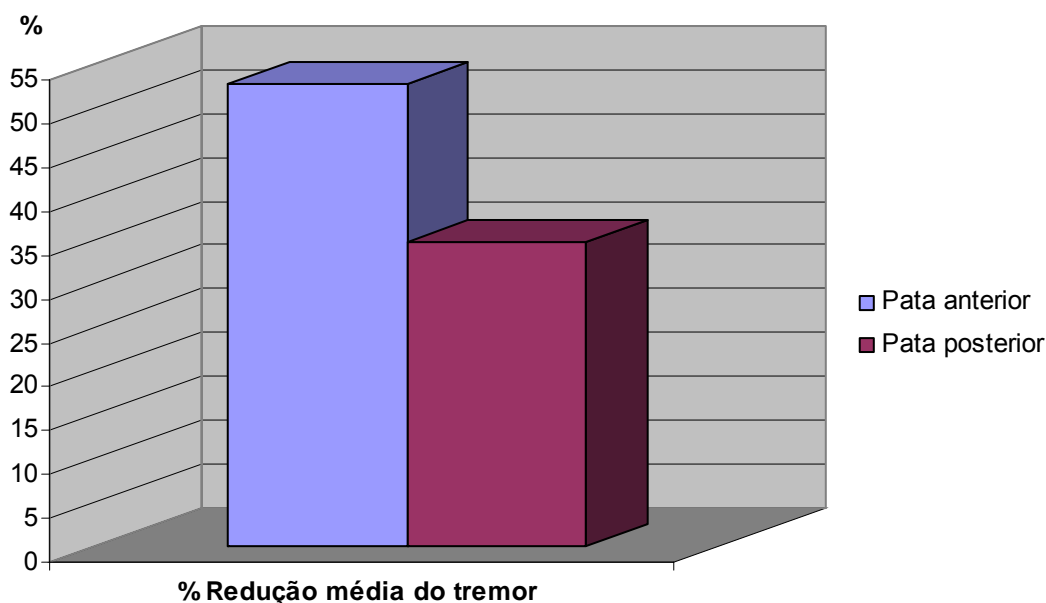


Figura 16 - Percentagem de redução média do tremor (%RT) nas patas anteriores e posteriores.

Já mencionamos que a estriatotomia posterior direita e esquerda foram igualmente eficazes em produzir assimetria do tremor. Vejamos, agora, a influência da lateralidade da cirurgia na %RT (figura 17). Nos animais operados à direita, as %RT médias na pata anterior, pata posterior e global - %RTG (anterior + posterior / 2) foram, respectivamente, $59.71\% \pm 15.45$, $33.31\% \pm 23.35$ e $46.49\% \pm 15.58$; nos operados à esquerda, obedecendo à mesma seqüência, as %RT médias foram $43.50\% \pm 18.76$, $36.68\% \pm 20.62$ e $40.07\% \pm 12.05$. As análises estatísticas demonstraram não haver diferença significativa da lateralidade quanto à %RT média da pata posterior (teste t, $p = 0.7300$) e %RTG (teste t, $p = 0.3000$); a %RT média na pata anterior, contudo, mostrou-se substancialmente superior (37.3% maior) com a estriatotomia posterior direita, praticamente atingindo o nível de significância estatística (teste t, $p = 0.0520$).

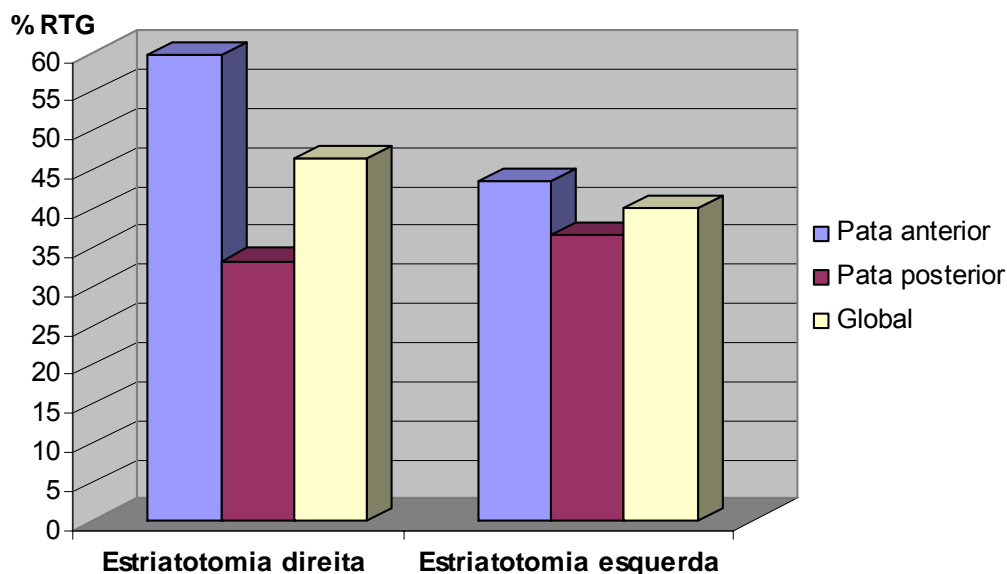


Figura 17 – Percentagem de redução média do tremor global (%RTG) e nas patas anteriores e posteriores após estriatotomia direita e esquerda.

Quanto ao índice de melhora, ele foi leve em seis animais (28.6%), moderado, em sete (33.3%) e acentuado, em oito (38.1%).

Cumprido salientar que, por razões óbvias e já expostas em MÉTODOS, o único animal do GE apresentando tremor simétrico foi excluído de todas as análises nas quais as variáveis %RTG e índice de melhora foram consideradas.

4.5 Tremor e outras manifestações clínicas induzidos pela harmalina

O período médio de observação dos animais foi 199.80 ± 33.25 minutos (130 a 225 minutos).

Além do tremor, outras freqüentes manifestações clínicas induzidas pela harmalina foram registradas, quais sejam: piloereção em 100%; vocalização (emissão de sons lamuriosos mediante manipulação) em 78%; e desequilíbrio em 65.8%.

Três outras manifestações relevantes, só posteriormente levantadas (quando da revisão das fichas do teste da harmalina) e, portanto, não adequadamente registradas, são aqui apenas mencionadas: exoftalmia bilateral e incremento da freqüência de micção e defecação.

“Estado harmalinoso” foi a designação que utilizamos para descrever o estado do animal sob o efeito da harmalina: inicia-se, geralmente, com uma quietude; o animal, então, apresenta a maioria das manifestações clínicas já relatadas e, ao final, já tendo elas desaparecido e antes do completo retorno ao estado prévio à injeção da harmalina, freqüentemente exibe uma marcha retrovertida. Sua latência e duração nos três grupos foram, respectivamente: GE: 5.13 ± 3.07 e 201.90 ± 22.16 minutos; GCC: 5.66 ± 3.04 e 199.55 ± 15.55 minutos; e GCF: 8.70 ± 9.97 e 177.77 ± 35.73 minutos, não tendo se notado diferença estatística entre eles (teste t, $p > 0.05$).

De maior interesse para o presente estudo são os tremores harmalina-induzidos. A latência e duração desses tremores segmentares (apendicular, cefálico, de tronco e de cauda), bem como a intensidade global do tremor (escore na Escala de Kelly & Naylor) e a intensidade dos tremores axiais (cefálico, de tronco e de cauda) encontram-se listadas na tabela 2. Os resultados referentes à intensidade do tremor nas patas já foram vistos anteriormente.

A análise estatística (teste t) comparativa entre os três grupos, dois a dois, só evidenciou diferença estatisticamente significante quanto aos parâmetros e grupos que se seguem:

- a. Duração do tremor de tronco, menor no GCF que no GE ($p = 0.0030$) e no GCF que no GCC ($p = 0.0047$).
- b. Duração do tremor cefálico, menor no GCF que no GE ($p = 0.0388$) e no GCF que no GCC ($p = 0.0456$).
- c. Duração do tremor de cauda, menor no GCF que no GE ($p = 0.0064$) e tendência, sem atingir nível de significância, para menor no GCF que no GCC ($p = 0.0807$).

A comparação entre os subgrupos do GE com diferentes índices de melhora (leve, moderada e acentuada) no que se refere aos parâmetros listados na tabela 2, por sua vez, não flagrou qualquer diferença estatisticamente significante (KW, $p > 0.05$ em todas as comparações).

Tabela 2 – LATÊNCIA, DURAÇÃO E INTENSIDADE DOS TREMORES HARMALINA-INDUZIDOS

AT	GE				GCC				GCF				
	n	Min	Max	Média±DP	n	Min	Max	Média±DP	n	Min	Max	Média±DP	
EH	L	22	2	13	5.13±3.07	09	2	10	5.66±3.04	10	1	33	8.70±9.97
	D	22	128	220	201.90±22.16	09	173	222	199.55±15.55	09	107	224	177.77±35.73
TT	L	22	2	36	8,9±8,61	09	2	25	8,77±6,77	10	3	40	11,3±11,26
	D	21	120	220	189,14±28,20	09	173	202	186,44±10,61	09	90	207	140,88±35,14
TCe	SB	22	1	4	3,09±0,75	09	1	4	3,0±1,0	09	1	4	3,11±0,92
	L	22	4	36	11,90±9,62	09	10	30	17,11±7,42	10	3	40	15,0±11,75
TP	D	22	90	220	182,36±38,04	09	146	215	180,44±20,70	09	100	190	156,11±26,30
	SB	22	1	4	3,04±0,89	09	1	4	2,77±1,20	09	1	4	2,77±0,97
TCa	L	21	2	40	15,38±12,59	09	5	45	19,0±15,88	10	4	42	16,40±13,99
	D	20	101	215	183,20±32,73	09	118	210	176,33±26,64	09	95	206	160,0±42,98
KN	SB	22	1	4	2,45±1,10	09	1	4	2,33±1,0	09	1	4	2,11±1,05
	L	21	4	95	31,28±34,61	08	7	155	34,62±49,73	09	3	66	17,33±20,03
KN	D	21	60	220	146,38±53,96	08	35	183	135,25±61,12	07	35	127	84,85±40,24
	SB	22	0	3	1,63±0,95	09	0	4	1,77±1,20	09	1	3	1,77±1,09
KN		22	3	4	3,54±0,50	09	3	4	3,33±0,50	09	3	4	3,22±0,44

Legenda:

GE = grupo experimental

GCC = grupo controle cirúrgico

GCF = grupo controle farmacológico

n = número de animais em que o parâmetro foi registrado

Min = menor tempo registrado em minutos

Max = maior tempo registrado em minutos

Média ± DP = média do tempo registrado em minutos com desvio padrão

AT = atividades

TT = tremor de tronco

TCe = tremor cefálico

TP = tremor de patas

TCa = tremor de cauda

KN = escore na Escala de Kelly & Naylor

L = latência

D = duração

SB = escore na escala de Sharma, modificada por Biary et al

4.6 Estimulação elétrica do alvo (grupo GE)

Uma vez introduzido o eletrodo no alvo dos animais do grupo GE, procedeu-se à estimulação elétrica do mesmo em 21 dos 22 animais; um dos ratos, nesse momento, encontrava-se em plano anestésico muito superficial, razão pela qual optou-se por não realizar a estimulação. Dos 21 animais estimulados, 20 foram com as quatro diferentes intensidades de corrente (0.2, 0.5, 1.0 e 2.0mA) e um, pelo mesmo motivo acima exposto, com três intensidades apenas (0.2, 0.5 e 1.0mA).

Vinte e um animais apresentaram resposta motora à estimulação na pata anterior ipsilateral; 20, nas patas anterior e posterior contralaterais; 19, na pata posterior ipsilateral; 15, no tronco; e 10, na cauda.

O “limiar de excitabilidade” para a obtenção de resposta motora em qualquer dos segmentos avaliados foi: 0.2mA, 6 animais (28.6%); 0.5mA, 13 (61.9%); e 1.0mA, 2 (9.5%). Comparando-se esses três subgrupos, dois a dois, em relação à %RTG (0.2mA = 43.8% ± 14.78; 0.5mA = 46.8% ± 14.52; e 1.0mA = 29.4% ± 6.29), houve uma tendência para significância estatística para maior %RTG apenas no grupo 0.5mA comparado ao 1.0mA (teste t, p = 0.0658); as outras duas comparações (0.2mA x 0.5mA e 0.2mA x 1.0mA) não evidenciaram diferença estatisticamente significativa (teste t, p > 0.05).

Tabela 3 – LIMIAR DE EXCITABILIDADE PARA A OBTENÇÃO DE RESPOSTA MOTORA NOS SEGMENTOS CORPORAIS AVALIADOS

CORRENTE	A IPSO N (%)	A CONTRA N (%)	P IPSO N (%)	P CONTRA N (%)	TRONCO N (%)	CAUDA N (%)
0.2mA	02 (9.5%)	06 (30%)	01 (5.2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
0.5mA	15 (71.4%)	13 (65%)	06 (31.6)	11 (55%)	02 (13.3%)	01 (10%)
1.0mA	04 (19.1%)	01 (5%)	12 (63.2%)	09 (45%)	07 (46.7%)	06 (60%)
2.0mA	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	06 (40%)	03 (30%)
Total	21/2	20/21	19/21	20/21	15/21	10/21

Legenda:

A = pata anterior
P = pata posterior
ipso = ipsolateral

contra = contralateral
n = número de animais
mA = miliampere

Baseando-nos nos resultados expostos na tabela 3, numa tentativa de estabelecer a existência de uma organização somatotópica no *striatum* posterior do rato, comparamos, através do teste de qui-quadrado, o número de animais, por cada segmento definido (ver a seguir), com ou sem resposta motora às quatro diferentes intensidades de corrente elétrica empregadas para a estimulação do alvo, com o número correlato de animais nos demais segmentos. As comparações foram realizadas considerando-se tanto o eixo craniocaudal (patas anteriores x patas posteriores; patas anteriores x tronco; patas posteriores x tronco; patas anteriores x cauda; patas posteriores x cauda; e tronco x cauda) quanto à lateralidade do animal (pata anterior ipsolateral x pata anterior contralateral; e pata posterior ipsolateral x pata posterior contralateral).

Em relação ao eixo craniocaudal do animal, exceto pela comparação tronco x cauda (χ^2 , p > 0.05), todas as demais mostraram diferença estatisticamente

significante em pelo menos duas das intensidades de corrente empregadas (χ^2 , $p < 0.05$).

Quanto à lateralidade, não houve diferença estatisticamente significativa entre as patas anteriores ipso e contralateral para nenhuma das intensidades de corrente (χ^2 , $p > 0.05$). Já na comparação entre as patas posteriores ipso e contralateral, houve significância estatística com a corrente de 0.5mA (χ^2 , $p > 0.0200$), um número significativamente maior de animais obtendo resposta com essa corrente na pata posterior contralateral do que na pata posterior ipsilateral.

Tabela 4 – PERCENTAGEM DE REDUÇÃO MÉDIA GLOBAL DO TREMOR (%RTG) NAS QUATRO PATAS CONFORME O LIMAR DE EXCITABILIDADE PARA A OBTENÇÃO DA RESPOSTA MOTORA

CORRENTE	A IPSO		A CONTRA		P IPSO		P CONTRA	
	n	%RTG	n	%RTG	n	%RTG±DP	n	%RTG
0.2mA	2	50.7%±6.93	6	43.8%±14.79	1	35.4%	0	
0.5mA	14	46.5%±15.48	12	46.8%±14.53	6	51.2%±16.95	11	49.2%±13.96
1.0mA	4	32.8%±6.71	1	33.9%	11	44%±12.75	8	39.6%±13.14

Legenda:

A = pata anterior
P = pata posterior
ipso = ipsilateral
contra = contralateral

n = número de animais
%RTG±DP = percentagem de redução média global do tremor ± desvio padrão
mA = miliampere

Na tabela 4, pode-se observar a %RTG nos animais com diferentes “limiars de excitabilidade” para a obtenção de resposta motora nas quatro patas.

Comparando-se grupos de animais com diferentes limiars de excitabilidade para a obtenção de resposta motora em um mesmo segmento, observou-se que a %RTG era significativamente superior nos animais com limiar de excitabilidade de 0.5mA na pata anterior ipsilateral comparados àqueles com limiar de 1.0mA (teste t, $p = 0.0248$). Houve também uma tendência para significância estatística entre os grupos 0.2 e 1.0mA, na pata anterior ipsilateral (teste t, $p = 0.0948$) e 0.5 e 1.0mA, na pata posterior contralateral (teste t, $p = 0.0725$). As comparações entre os demais grupos não se mostraram estatisticamente significantes (teste t, $p > 0.05$).

O padrão de resposta motora em um mesmo segmento, nos diferentes animais, foi bastante similar, independentemente do parâmetro de estimulação utilizado; o aumento da intensidade da corrente, porém, aumentou a intensidade da resposta e o número de animais responsivos. Essas respostas encontram-se discriminadas na tabela 5.

Tabela 5 – RESPOSTAS MOTORAS OBTIDAS COM OS QUATRO PARÂMETROS DE ESTIMULAÇÃO (0.2, 0.5, 1.0 E 2.0 MA), NOS VÁRIOS SEGMENTOS CORPÓREOS, EM TODOS OS ANIMAIS ESTIMULADOS DO GRUPO EXPERIMENTAL (GE)

RESPOSTAS	A IPSO	A CONTRA	P IPSO	P CONTRA	TRONCO	CAUDA
Adução	47		08	01		
Abdução		49		20		
Flexão		04	36	06		
Extensão	02	03	01	36		
Tremor	28	08				
Flexo-extensão	07	11				
Rotação ipso					05	04
Rotação contra					08	04
Quadrúpede					09	
Elevação						08

Legenda:

A = pata anterior
P = pata posterior
ipso = ipsolateral

contra = contralateral
quadrúpede = posição adotada em
virtude da flexão do tronco

Os números representam o número de vezes em que as respostas motoras, listadas na coluna da esquerda, foram observadas nos diferentes segmentos.

Pode-se claramente observar o predomínio de um padrão de resposta motora para cada segmento: adução, na pata anterior ipsolateral; abdução, na pata anterior contralateral; flexão, na pata posterior ipsolateral; extensão e abdução, na pata posterior contralateral; rotação e adoção da posição quadrúpede, no tronco; e elevação e rotação, na cauda. De fato, as comparações entre as respostas motoras obtidas em um segmento e aquelas obtidas nos demais cinco segmentos, duas a duas, foram estatisticamente significantes em todos os casos (χ^2 , $p < 0.001$ em tronco x cauda e $p < 0.000001$ nas outras comparações).

Cumprе salientar que respostas motoras do tronco só ocorreram em 15 dentre 21 animais, a maioria das quais apresentando elevado “limiar de excitabilidade” ($\geq 1.0\text{mA}$, $n=13$). Rotação do tronco (0.2mA, $n=0$; 0.5mA, $n=2$; 1.0mA, $n=9$; 2.0mA; $n=2$) foi observada em 13 instâncias (10 animais) e adoção da posição quadrúpede (0.2mA, $n=0$; 0.5mA, $n=0$; 1.0mA, $n=1$; 2.0mA, $n=8$), em 9 (9 animais). Observa-se, assim, que a resposta predominante com 1.0mA foi a rotação do tronco e com 2.0mA, a adoção da posição quadrúpede. Excluindo-se o animal com tremor simétrico (rotação contralateral

com “limiar” de 2.0mA), rotação (versão) contralateral do tronco ocorreu em seis animais (%RTG = 54.02% ± 10.78) e ipsilateral, em três (%RTG = 45.87% ± 14.86); como a comparação estatística desses dois grupos não revelou diferença significativa quanto à %RTG (teste t, $p = 0.4600$) e ao índice de melhora (χ^2 , $p = 0.3012$), esses animais foram reagrupados em uma única categoria (rotação do tronco). Desse modo, a resposta motora do tronco à estimulação foi assim categorizada: rotação isolada ($n=5$; %RTG = 50.8% ± 11.18), posição quadrúpede isolada ($n=5$; %RTG = 41.00% ± 16.45), rotação/posição quadrúpede combinadas ($n=4$; %RTG = 51.925% ± 14.76) e ausente ($n=6$; %RTG = 36.08% ± 12.91). Esses quatro grupos foram comparados, dois a dois, considerando-se a %RTG (teste t) e o índice de melhora (χ^2), nenhuma diferença estatisticamente significativa tendo sido notada entre eles ($p > 0.05$ nas seis comparações possíveis). O mesmo ocorreu quando se comparou apenas dois grupos, presença ($n=14$; %RTG = 47.62% ± 14.08) e ausência ($n=6$; %RTG = 36.08% ± 12.91) de resposta motora do tronco à estimulação (teste t e χ^2 , $p > 0.05$). Deve-se salientar, porém, que embora não tenha atingido o nível de significância, observou-se uma superioridade da %RTG no grupo rotação isolada, comparado ao grupo resposta ausente, com tendência para significância estatística (teste t, $p = 0.0730$).

Muito interessante foi a observação de tremor de alta frequência e pequena amplitude na parte distal das patas anteriores. Por sua relevância, esse achado foi mais profundamente detalhado.

Tremor na pata anterior ipsilateral ocorreu em 20 dentre 21 animais (95.2%), tendo sido o limiar de excitabilidade necessário para o seu aparecimento de 1.0mA, em 8 de 21 animais (38.1%) e de 2.0mA, em 12 de 20 animais (60%). A comparação entre esses dois grupos em relação à %RTG (1.0mA = 42.8% ± 13.83; 2.0mA = 43.5% ± 14.98) não mostrou significância estatística (teste t, $p = 0.9206$). O mesmo ocorreu quando se comparou o índice de melhora (leve, moderada ou acentuada) com a presença ou ausência de tremor na pata anterior ipsilateral com corrente de 1.0 mA (χ^2 , $p = 0.1695$). Ao se comparar o índice de melhora com o “limiar de excitabilidade” (1.0 ou 2.0mA) necessário para a indução de tremor, porém, verificou-se uma melhora significativamente maior nos animais com “limiar de excitabilidade” de 2.0mA do que de 1.0mA (χ^2 , $p = 0.0169$).

À estimulação com 1.0mA, tremor na pata anterior ipsilateral ocorreu associadamente à sua adução em 6 casos (75%), adução e flexo-extensão, em 1 (12.5%) e extensão, também em 1 (12.5%). A %RTG nesses subgrupos foi,

respectivamente, $44.5\% \pm 16.39$, 35.4% e 41.2% . Não foi possível a comparação estatística entre os subgrupos em relação a essa variável (%RTG) e ao índice de melhora, visto que dois deles eram constituídos por apenas um elemento.

À estimulação com 2.0mA, tremor na pata anterior ipsolateral ocorreu isoladamente em 10 animais (50%), e associado à adução, em 6 (30%), à flexo-extensão, em 1 (5%), e à adução e flexo-extensão, em 3 (15%); a %RTG nesses subgrupos foi, respectivamente, $41.8\% \pm 15.55$; $38.4\% \pm 10.91$; 35.4% ; e $59.5\% \pm 6.18$. A comparação entre os subgrupos de tremor (exceto o subgrupo tremor/flexo-extensão, por só possuir um animal), dois a dois, considerando-se a %RTG, mostrou a superioridade do subgrupo tremor/adução/flexo-extensão em relação aos subgrupos tremor isolado (teste t, $p = 0.0209$) e tremor/adução (teste t, $p = 0.0077$).

Sete ratos apresentaram tremor na pata anterior contralateral (35%). A comparação da %RTG entre os animais com ($35.8\% \pm 7.68$) e sem tremor ($46.6\% \pm 15.40$) na pata anterior contralateral mostrou acentuada tendência (teste t, $p = 0.0584$) para uma maior redução do tremor nestes do que naqueles. A distribuição dos animais com e sem tremor nessa pata, conforme os índices de melhora (com tremor: leve = 2, moderada = 4 e acentuada = 0; sem tremor: leve = 4, moderada = 2 e acentuada = 7), por sua vez, confirmou a tendência prévia, tendo sido a melhora significativamente superior nos ratos sem tremor (χ^2 , $p = 0.0358$). O “limiar de excitabilidade” para a obtenção dessa resposta foi 0.5mA em 1 animal ($1/21 = 4.8\%$), 1.0mA, também em 1 ($1/21 = 4.8\%$), e 2.0mA, em 5 ($5/20 = 25\%$). A comparação estatística desses três subgrupos quanto à %RTG e o índice de melhora foi impossibilitada por duas razões: presença de um só animal no subgrupo com limiar de 0.5mA e exclusão do animal do subgrupo com limiar de 1.0mA, por ter apresentado tremor simétrico, isto é, sem redução ou melhora. Os cinco animais apresentando tremor na pata anterior contralateral com limiar de 2.0mA também o apresentaram na pata anterior ipsolateral; de fato, três desses cinco animais já haviam apresentado tremor na pata anterior ipsolateral com o limiar de 1.0mA. O rato com tremor em pata anterior contralateral com limiar de 0.5mA também o apresentou com a corrente de 1.0mA; com 2.0mA, porém, o tremor desapareceu nessa pata e surgiu na pata anterior ipsolateral. Finalmente, o rato com tremor em

pata anterior contralateral com limiar de 1.0mA também o apresentou na pata anterior ipsilateral com o mesmo limiar; com a corrente de 2.0mA, o tremor só persistiu na pata anterior ipsilateral, desaparecendo na contralateral. Assim, tremor bilateral ocorreu em apenas um animal com 1.0mA e em cinco animais com 2.0mA; em todos esses casos, sua intensidade foi maior na pata anterior ipsilateral.

Concluída a lesão eletrolítica, para avaliar seu efeito nas respostas motoras previamente obtidas com a estimulação com 2.0mA, novo estímulo elétrico com igual intensidade foi aplicado. Analisamos, separadamente, o impacto da lesão sobre o tremor e sobre o conjunto das demais manifestações motoras.

O tremor manteve-se inalterado em 11 animais (55%) e mostrou-se reduzido ou ausente em 9 (45%). A comparação desses dois grupos, considerando-se a %RTG (respectivamente: $46.3\% \pm 13.38$ e $39.73\% \pm 15.00$), não evidenciou diferença estatisticamente significativa (teste t, $p = 0.3265$). O mesmo ocorreu quando foram comparados em relação ao índice de melhora (χ^2 , $p = 0.4898$).

Conforme sua resposta ao estímulo pós-lesão com 2.0mA (e 1.0mA em um animal, intensidade máxima de corrente empregada também antes da lesão), o conjunto das demais manifestações motoras foi classificado em inalterado ($n=13$; %RTG = $41.46\% \pm 14.96$) e reduzido ($n=7$; %RTG = $49.17\% \pm 12.99$). Esses grupos comportaram-se de maneira similar em relação à %RTG (teste t, $p = 0.2500$) e ao índice de melhora (χ^2 , $p = 0.4306$).

4.7 Características da lesão eletrolítica (Grupo GE)

4.7.1 Necrose coagulativa

A área de necrose coagulativa, à microscopia (figura 18), apresentou-se bem definida em 19 animais (86.4%), incluindo aquele com tremor simétrico, e indefinida, em 3 (13.6%). A %RTG nesses dois subgrupos foi, respectivamente, $44.1\% \pm 14.74$ e $41.6\% \pm 13.00$ (KW, $p = 0.7628$). A comparação dos subgrupos considerando o índice de melhora (leve, moderada e acentuada) também não evidenciou significância estatística (χ^2 , $p = 0.9760$).

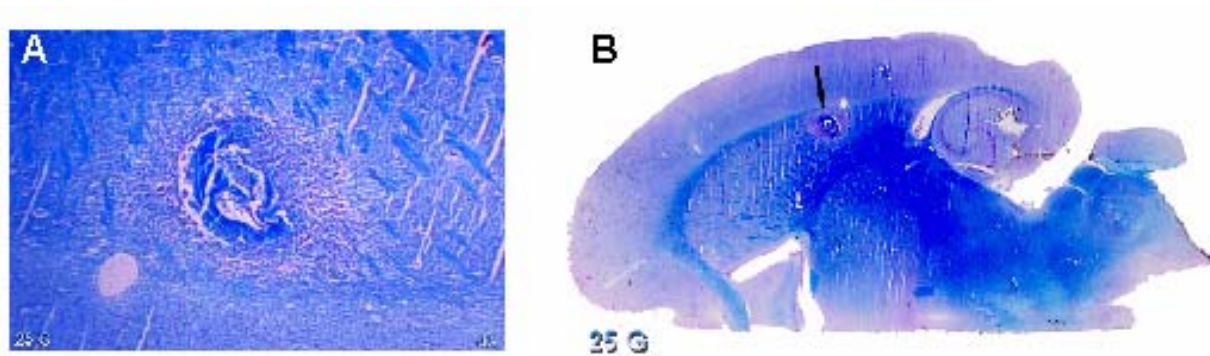


Figura 18 – Aspecto histopatológico da lesão eletrolítica estriatal posterior. Histopatológico de um animal do Grupo Experimental (GE) revelando lesão eletrolítica com necrose coagulativa e gliose perilesional na região lateral do *striatum* posterior (seta em **B**). A análise foi feita com microscópio óptico, em **A**, e com estereo-microscópio, em **B**. Coloração pelo método de Kluver & Barrera.

4.7.2 Localização da lesão no eixo antero-posterior do *striatum*

A localização mais freqüente da lesão, conforme esperado, foi o *striatum* posterior isolado (16 animais = 72.8%). Outras localizações foram: *striatum* médio isolado, 1 animal (4.5%); ponta do *striatum* isolado, 1 (4.5%); *striatum* posterior/cápsula externa, 1 (4.5%; trata-se do único animal com tremor simétrico); *striatum* posterior/médio, 2 (9.2%); e *striatum* posterior/ponta, 1 (4.5%). Onde foi possível a análise estatística [grupos com $n > 1$, isto é, *striatum* posterior (%RTG = $44.2\% \pm 14,81$) x *striatum* posterior/médio ($54.1\% \pm 11,81$)], não se constatou diferença significativa quanto à %RTG (KW, $p = 0.5363$) e ao índice de melhora (χ^2 , $p = 0.4512$) entre essas diferentes localizações.

4.7.3 Localização da lesão no eixo mediolateral do *striatum*

As freqüências e %RTG nas diferentes localizações foram, respectivamente: a. lateral: 18.2% ($n = 4$) e $47\% \pm 17.22$; b. centrolateral: 31.8% ($n = 7$) e $49.7\% \pm 12.33$; c. central: 22.7% ($n = 5$) e $47.1\% \pm 15.99$; e d. centromedial: 27.3% ($n = 6$) e $32.8\% \pm 8.21$ (figura 19). A comparação dessas quatro regiões, duas a duas, evidenciou uma %RTG significativamente maior nas lesões centrolaterais que centromediais (KW, $p = 0.0187$), bem como uma tendência para as lesões centrais, comparadas às centromediais (KW, $p = 0.0855$). Já a comparação entre o índice de melhora e as lesões nessas quatro regiões só mostrou uma forte tendência para as lesões laterais (maior índice de melhora), comparadas às centromediais (χ^2 , $p = 0.0541$).

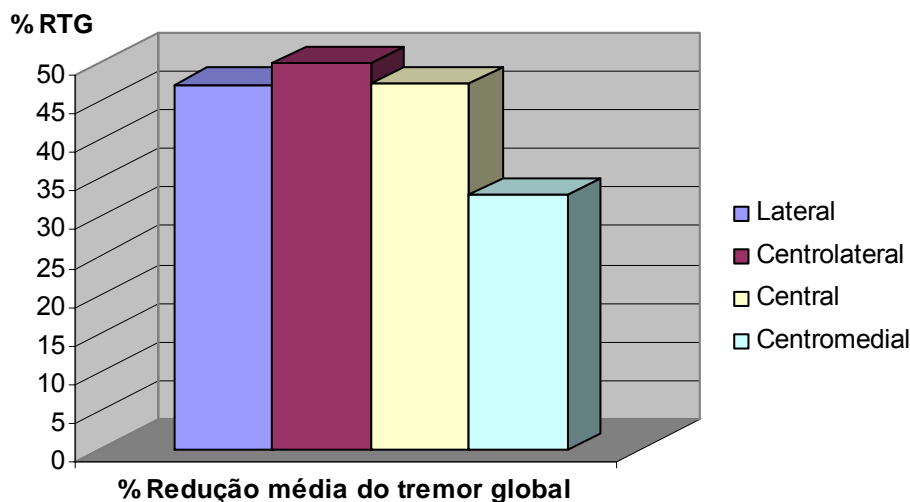


Figura 19 – Percentagem de redução média global do tremor (%RTG) conforme a localização da lesão no eixo mediolateral do striatum.

4.7.4 Diâmetros da lesão

Os diâmetros médios antero-posterior, lateral e vertical da lesão foram, respectivamente, $0.9\text{mm} \pm 0.6$ (0.2 a 2.5mm), $0.76\text{mm} \pm 0.36$ (0.2 a 1.5mm) e $0.82\text{mm} \pm 0.25$ (0.5 a 1mm). Conforme seus diâmetros, as lesões foram classificadas em pequenas ($< 0.6\text{mm}$), médias (0.6-0.9mm) e grandes ($>0.9\text{mm}$). A frequência dessas dimensões em cada plano e a %RTG em cada um desses três subgrupos encontram-se discriminadas na tabela 6.

Tabela 6 – DIÂMETROS DAS LESÕES ESTRIATAIS ELETROLÍTICAS NOS TRÊS PLANOS, CONFORME GRUPOS ESTABELECIDOS

GRUPOS DE DIÂMETROS DA LESÃO	N	FREQÜÊNCIA	%RTG \pm DP
Lesão pequena			
diâmetro antero-posterior	7	31.8%	37.7% \pm 9.88
diâmetro lateral	8	36.4%	38.1% \pm 9.23
diâmetro vertical	8	36.4%	42.7% \pm 13.59
Lesão média			
diâmetro antero-posterior	6	27.3%	46.5% \pm 18.39
diâmetro lateral	6	27.2%	45.4% \pm 17.45
diâmetro vertical	0	0%	-
Lesão grande			
diâmetro antero-posterior	9	40.9%	46.9% \pm 14.07
diâmetro lateral	8	36.4%	48.7% \pm 15.74
diâmetro vertical	14	63.6%	44.4% \pm 15.10

Legenda:

n = número de animais

%RTG \pm DP = percentagem de redução média global do tremor \pm desvio padrão

A comparação entre os três subgrupos (pequena, média e grande) de diâmetro da lesão, em qualquer dos três eixos (antero-posterior, mediolateral e vertical), considerando-se a %RTG (KW, $p > 0.05$), não mostrou qualquer significância estatística.

A comparação entre os três subgrupos (pequena, média e grande) de diâmetro da lesão, em qualquer dos três eixos (antero-posterior, mediolateral e vertical), considerando-se a %RTG (KW, $p > 0.05$) e os índices de melhora (KW, $p > 0.05$), não mostrou qualquer significância estatística.

4.7.5 Coordenadas da lesão

A coordenada antero-posterior da lesão variou de 4.5 a 7.8mm ($6.47\text{mm} \pm 0.84$) e a lateral, de 4 a 5.5mm ($4.67\text{mm} \pm 0.36$), considerando-se seus respectivos pontos de referência. A coordenada vertical, por sua vez, variou entre os platôs horizontais 59 e 63. Cumpre assinalar que nos cinco animais com lesão no platô 59 (< 60), ela apresentava-se simultaneamente presente no platô 60. Cada uma das coordenadas foi classificada em três grupos. O número de animais, freqüência e %RTG em cada um desses grupos das três coordenadas podem ser verificados na tabela 7.

Tabela 7. COORDENADAS DAS LESÕES ELETROLÍTICAS ESTRIATAIS, CONFORME GRUPOS ESTABELECIDOS

GRUPOS DE COORDENADAS	N	FREQÜÊNCIA	%RTG \pm DP
Coordenada AP			
< 6.8mm	13	59.1%	44.7% \pm 15.48
6.8-7.2mm	5	22.7%	41.5% \pm 16.76
> 7.2mm	4	18.2%	43.4% \pm 18.76
Coordenada lateral			
< 4.4mm	4	18.2%	40.5% \pm 13.75
4.4-4.8mm	13	59.1%	44.8% \pm 15.26
> 4.8mm	5	22.7%	43.7% \pm 14.67
Coordenada vertical			
Platôs 59 e 60	5	22.7%	44.5% \pm 13.88
Platôs 60 e/ou 61	15	68.2%	45.2% \pm 14.81
Platô > 61	2	9.10%	31.2% \pm 8.84

Legenda:

AP = antero-posterior

n = número de animais

%RTG \pm DP = percentagem de redução média global do tremor \pm desvio padrão

Os testes estatísticos não demonstraram diferença significativa entre os três subgrupos de cada uma das três coordenadas no que se refere à %RTG (KW, $p > 0.05$ em todas as análises).

4.7.6 Impacto dos diâmetros, coordenadas e localização da lesão nas respostas obtidas à estimulação pós-lesão

Conforme já mencionado, dependendo de sua resposta à estimulação pós-lesão (2.0mA), comparada àquela pré-lesão, realizada com os mesmos parâmetros, o tremor e o conjunto de manifestações motoras, que não o tremor, foram classificados, respectivamente, em inalterado ($n=11$) e reduzido/ausente ($n=9$), e inalterado ($n=14$) e reduzido ($n=7$). Para tentar definir o substrato dessas diferentes respostas, elas foram comparadas considerando-se as dimensões e localização da lesão.

Vejamos, inicialmente, os resultados da comparação dos grupos tremor inalterado (TI) x tremor reduzido/ausente (TRA): a. Diâmetro antero-posterior médio: TI = 0.98mm \pm 0,58 e TRA = 0.62mm \pm 0.31 (teste t, $p = 0.1018$); b. Diâmetro lateral médio: TI = 0.80mm \pm 0.31 e TRA = 0.60mm \pm 0.34 (teste t, $p = 0.1959$); c. Diâmetro vertical médio: TI = 0.86mm \pm 0.23 e TRA = 0.72mm \pm 0.26 (teste t, $p = 0.1135$); d. Grupos da coordenada antero-posterior (χ^2 , $p = 0.2339$); e. Grupos da coordenada lateral (χ^2 , $p = 0.0565$); f. Grupos da coordenada vertical (χ^2 , $p = 0.7049$); g. Localização rostrocaudal da lesão (χ^2 , $p = 0.4262$); e h. Localização mediolateral da lesão (χ^2 , $p = 0.1312$).

Vejamos, agora, os resultados da comparação dos grupos conjunto de manifestações outras inalterado (CI) x reduzido (CR): a. Diâmetro antero-posterior médio: CI = 0.91mm \pm 0,55 e CR = 0.87mm \pm 0.76 (teste t, $p = 0.8986$); b. Diâmetro lateral médio: CI = 0.77mm \pm 0.32 e CR = 0.70mm \pm 0.46 (teste t, $p = 0.7257$); c. Diâmetro vertical médio: CI = 0.82mm \pm 0.24 e CR = 0.79mm \pm 0.26 (teste t, $p = 0.7732$); d. Grupos da coordenada antero-posterior (χ^2 , $p = 0.8172$); e. Grupos da coordenada lateral (χ^2 , $p = 0.1653$); f. Grupos da coordenada vertical (χ^2 , $p = 0.2537$); g. Localização rostrocaudal da lesão (χ^2 , $p = 0.5316$); e h. Localização mediolateral da lesão (χ^2 , $p = 0.3027$).

Como pode-se observar, nenhuma comparação entre os dois grupos de tremor e entre os dois grupos de conjunto de manifestações outras mostrou significância estatística.

5 DISCUSSÃO

Conforme hipótese fisiopatológica vigente, o TE e seu modelo experimental mais utilizado, o tremor induzido pela harmalina (TIH) em animais de laboratório intactos, decorreriam da conversão do COI, um oscilador fisiológico, em oscilador patológico. Os impulsos aí gerados seriam transmitidos, via fibras trepadeiras, para o córtex cerebelar contralateral e daí, após devidamente amplificados e por vias variadas, para a medula espinhal. No modelo experimental (ratos, gatos e macacos, dentre outros), a atividade olivar é transmitida para os motoneurônios alfa e gama, primariamente, por dois circuitos (figura 2), olivocerebelofastigiorreticuloespinhal e olivocerebelofastigiovestibuloespinhal e, secundariamente, pelo circuito olivocerebelointerpositopaleorrubroespinhal (figura 3). No TE humano^(47,195,196), por outro lado, acredita-se que a atividade olivar patológica atinja os motoneurônios medulares através do circuito olivocerebelodontoneorrubrotalamocorticoespinhal (figura 4).

Vilela Filho et al, porém, relataram o caso de uma paciente com TE apresentando-se exclusivamente com tremor postural distal unilateral, cujo tremor foi completa e permanentemente (período de seguimento: março/1994 a março de 2006 = 12 anos) abolido após isquemia cerebral restrita ao território posterior do putâmen contralateral ao tremor. Outro aspecto relevante observado foi o não aparecimento de tremor em qualquer outro segmento corporal.

Motivados pelos achados acima mencionados, os autores propuseram, alternativa e pioneiramente, que o TE poderia ser a manifestação clínica de uma hiperatividade do putâmen posterior.

O presente estudo foi desenhado para testar a hipótese apresentada. Ratos Wistar machos foram inicialmente submetidos à estriatotomia posterior estereotáxica unilateral e, após uma semana, injetados com harmalina, para averiguar a existência de assimetria do tremor apendicular por ela induzido, que, no rato intacto, seria simétrico.

5.1 Análise dos métodos empregados e dos resultados

Os resultados obtidos certamente corroboram a hipótese apresentada: 21/22 (95.5%) dos animais submetidos à estriatotomia posterior unilateral (GE) apresentaram

assimetria do tremor apendicular às manobras, comparados a 2/9 (22.2%) dos animais pseudolesados – GCC (χ^2 , $p = 0.0001$) e a 1/10 (10%) daqueles não operados – GCF (χ^2 , $p = 0.00003$). Além disso, conforme previsto, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos GCC e GCF (χ^2 , $p = 0.5820$). Para nossa surpresa, no entanto, a redução do tremor se manifestou apenas ipsilateralmente à cirurgia e não contralateralmente, como suposto. Essa observação será discutida detalhadamente a posteriori.

Um único animal do grupo GE não apresentou assimetria do tremor. O estudo histopatológico evidenciou lesão eletrolítica com área de necrose coagulativa bem definida, adequadamente posicionada na região centrolateral do putâmen posterior e com 1.5mm^3 de volume, estendendo-se até a cápsula externa. Não nos ocorre qualquer explicação plausível para esse achado. Deve-se lembrar, todavia, conforme extensa revisão da literatura por nós apresentada (ver TREMOR ESSENCIAL), que pronunciada melhora ou supressão do tremor só é observada em 86.4% e 73.2% dos pacientes com TE submetidos, respectivamente, a talamotomia Vim/VOp ou Vim/VOp – DBS.

Também não sem certa estranheza e contrariamente ao relatado na literatura⁽⁴⁴⁻⁴⁷⁾, verificamos que um rato do grupo GCF apresentou tremor apendicular assimétrico. Esse achado sugere que assimetria espontânea do TIH pode ocorrer, embora com baixa prevalência, na população geral de ratos Wistar machos. Uma explicação possível seria a presença de disfunção subjacente de alguma rede oscilatória nos animais com essa manifestação.

Dois ratos do grupo GCC também apresentaram tremor assimétrico. Duas explicações nos ocorrem para justificar esse achado. Uma delas é a mesma já exposta para o animal do grupo GCF. A outra seria um possível efeito microestriatotomia, similar ao efeito microtalamotomia observado em pacientes com TE: a mera introdução do eletrodo em Vim/VOp pode determinar a completa supressão do tremor, que persiste, usualmente, por alguns dias a umas poucas semanas. Segundo alguns autores, esse fenômeno pode ocorrer em até 20.5% dos casos⁽¹⁵⁶⁾, persistindo, em alguns pacientes, até por um⁽¹⁵¹⁾ a dois anos⁽¹⁵⁷⁾.

Imaginamos, ao iniciar a pesquisa, que, assim como em relação à simetria do tremor apendicular, os animais do GCC apresentariam um comportamento similar aos do GCF também quanto aos parâmetros avaliados dos tremores axiais (latência,

duração e intensidade). Não foi, porém, o que verificamos. De fato, o comportamento dos ratos do GCC assemelhou-se muito mais àqueles do GE. Assim, a duração dos tremores axiais (cefálico, de tronco e de cauda) foi significativamente menor em GCF, comparado aos grupos GE e GCC; o mesmo ocorreu em relação ao tremor apendicular, embora essa diferença não tivesse atingido nível de significância. Observamos também que, exceto pelo tremor de cauda, a latência para o aparecimento dos demais tremores foi menor no GE que no GCF (sem significância estatística). Como justificar esses achados aparentemente inusitados?

O estresse provocado pelo ato cirúrgico, presente no período pós-operatório, por determinar um aumento das catecolaminas circulantes e da corticosterona, poderia reduzir o fluxo sanguíneo hepático e renal e, em conseqüência, a oferta da droga para os processos de biotransformação hepática e depuração ou eliminação renal⁽³²⁸⁾. Adicionalmente, a cirurgia pode alterar uma série de outros parâmetros farmacocinéticos, a citar: volume de distribuição do fármaco, decorrente do aumento do líquido extracelular; aumento da fração livre da droga devido à redução da concentração de albumina e alfa-glicoproteínas, moléculas carreadoras que são; e redução do metabolismo da droga conseqüente à inibição dos sistemas enzimáticos do citocromo P450⁽³²⁹⁾. Todos os mecanismos mencionados, isoladamente ou em conjunto, poderiam determinar um incremento da biodisponibilidade da harmalina, o que justificaria plenamente a duração aumentada do seu efeito nos animais dos grupos GE e GCC.

Sabe-se que as lesões cerebrais, traumáticas⁽³³⁰⁾ ou cirúrgicas⁽³³¹⁾, provocam aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica, o que, no caso da estriatotomia, aumentaria o acesso da harmalina ao *striatum*. A lesão estriatal, por sua vez, resulta em diminuição local da concentração do GABA⁽³³²⁾. Também interessante é o comportamento da MAO, enzima cuja atividade goza de significativa flexibilidade, dependente das condições celulares. Assim, na presença de estresse oxidativo, como aquele induzido pela cirurgia, sua atividade se tornaria reduzida⁽³³³⁾, o que promoveria um aumento da concentração de 5-HT e DA. Sumarizando, a estriatotomia determinaria um aumento da concentração estriatal de harmalina, 5-HT e DA e redução da concentração local de GABA. Considerando-se que a harmalina é antagonista GABAérgica e agonista 5-Htérgica e que seu efeito é potencializado pela DA, pode-se compreender como a lesão estriatal provocou redução da latência do efeito da harmalina no grupo GE.

Já a não observação da redução da intensidade dos tremores axiais (conforme Escala de Sharma, modificada por Biary et al) e do tremor global (Escala de Kelly & Naylor) nos animais do GE, comparados aos do GCC e GCF, contrariamente ao observado em relação ao tremor apendicular, é provavelmente um indicativo da ineficácia da estriatotomia posterior unilateral para o tratamento dos tremores de linha média.

As demais manifestações induzidas pela harmalina por nós observadas (piloereção, vocalização, desequilíbrio, exoftalmia bilateral e aumento da frequência de micção e defecação), supomos, são muito provavelmente mediadas por circuitos neurais extra-estriatais, razão pela qual não nos ateremos a discuti-las com maior profundidade.

Diferentemente daquele observado às manobras, o tremor apendicular espontâneo mostrou-se inútil para a determinação do procedimento cirúrgico (lesão ou pseudolesão estriatal) e de sua lateralidade, nenhuma diferença tendo sido constatada entre os grupos.

Vários instrumentos têm sido utilizados objetivando a mensuração objetiva da intensidade do tremor, tais como: eletromiógrafo^(41,222,227,235,239,240,255), acelerômetro^(254,255), transdutores de força⁽²⁵³⁾, magnetos^(34,237), ultra-som⁽²⁵⁹⁾, sistema baseado em raios infravermelhos^(231,240,260), transdutores de velocidade⁽²⁵⁵⁾ e plataforma de força^(51,228,231), o sistema mais recentemente desenvolvido. Dentre essas técnicas, apenas a eletromiografia, a acelerometria e aquela do magneto permitem a quantificação do tremor, isoladamente, nos vários segmentos de interesse; a distinção entre o tremor e os movimentos naturais do animal, porém, pode ser bastante difícil. As demais técnicas só possibilitam a mensuração global do tremor (soma dos tremores axiais e apendiculares), o que não nos interessava, visto que objetivávamos averiguar, primordialmente, a existência de alguma assimetria do tremor apendicular induzido pela harmalina que pudesse ser atribuída à estriatotomia posterior unilateral.

Não nos utilizamos de quaisquer desses instrumentos para a avaliação objetiva da intensidade do tremor, baseando-nos inteiramente e unicamente em rígidos critérios clínicos estabelecidos com esse objetivo. Vários autores empregaram escalas visuais, como aquelas de Kelly & Naylor⁽⁴⁰⁾, Sharma, modificada por Biary et al^(227,250) ou de Suemaru et al⁽²⁵¹⁾, como método isolado, enquanto outros o fizeram associadamente a alguma técnica objetiva de quantificação do tremor, situações

essas em que se observou um elevado índice de concordância entre as duas técnicas^(38-41,199,222,227,229, 239,240,250,251).

Neste estudo, usamos a Escala de Kelly & Naylor (quadro 1), para a determinação da intensidade global do tremor, e a Escala de Sharma, modificada por Biary et al (quadro 2), para a quantificação dos tremores axiais. Além dessas, uma outra escala, com escores de 0 (ausência de tremor) a 4 (pata com maior tremor de cada rato, não importando que outro animal tivesse uma pata com tremor ainda mais intenso; os escores conferidos às demais patas do mesmo animal foram proporcionais àquele da pata que mais tremia) e incrementos de 0.5, foi utilizada especificamente para a mensuração do tremor nas quatro patas. As duas primeiras foram empregadas pelos colaboradores (análise realizada durante o teste da harmalina) e a última, pelo observador independente, cego quanto aos procedimentos experimentais, baseado nas duas filmagens obtidas de cada animal durante o teste da harmalina.

Também de grande importância foram os critérios estabelecidos para a caracterização da simetria ou assimetria do tremor apendicular. Embora apenas a avaliação realizada pelo observador independente tenha sido considerada para a determinação da simetria/assimetria do tremor, o elevado índice de concordância com aquela feita pelo pesquisador principal e uma colaboradora (39/41 animais = 95.1%), cremos, parece validar a metodologia empregada neste trabalho para a quantificação do tremor.

Os critérios de inclusão adotados são muito claros e todos os animais os preencheram. O Atlas estereotáxico de Paxinos & Watson⁽³¹⁸⁾, utilizado no presente estudo, é baseado em cérebros de ratos Wistar machos, sendo validado para animais com peso entre 250 e 350g. Por outro lado, considerando-se a Escala de Kelly & Naylor, apenas os animais com escores 3 e 4 apresentam tremor apendicular, principal objeto de avaliação do presente estudo. Foram essas as razões pelas quais utilizamos, nesta pesquisa, apenas animais que preenchiam esses quesitos.

Já os critérios de exclusão, judiciosamente aplicados, trazem à tona aspectos bastante interessantes.

Nenhum animal apresentou déficit motor permanente ou hematoma/abscesso intracraniano extra-axial. Dois animais (GE = 1; GCC = 1) apresentaram volumoso abscesso intracerebral no trajeto do eletrodo e foram excluídos. Ambos apresentaram

tremor assimétrico, menor ipsolateralmente à cirurgia. Aquele do GCC apresentou, simultaneamente, lesão acentuada interessando córtex e putâmen, decorrente de trauma provocado durante a perfuração craniana (lesão iatrogênica).

Em três dos animais do GE a lesão eletrolítica foi erroneamente posicionada em estruturas extra-estriatais adjacentes. Um animal do GCC apresentou gliose reacional também em sítio extra-estriatal, indicando que o eletrodo passou à margem do alvo desejado. Esses quatro animais foram excluídos da pesquisa. O tremor simétrico apresentado pelos dois animais do GE com lesão eletrolítica localizada na cápsula externa, associada (n=1) ou não (n=1) ao córtex temporal, já era previsto, conforme hipótese determinante deste trabalho. Interessante, no entanto, foram os animais com lesão eletrolítica (GE, n=1) ou secundária (gliose; GCC, n=1) da cápsula interna/estria terminal, os quais, ao contrário daqueles com lesão eletrolítica estriatal (exceto um, cujo tremor foi simétrico), apresentaram redução do tremor contralateralmente à cirurgia. Esses resultados sugerem que o efeito tremolítico da putamenotomia posterior unilateral, que se manifesta ipsolateralmente à cirurgia, independe do circuito talamocorticoespinhal. Essa conclusão, como veremos adiante, é de extrema relevância.

Gliose reacional pode ocorrer após lesão neural central de qualquer natureza, tais como: química, traumática e doenças que afetam o sistema nervoso⁽³³⁴⁾. Experimentalmente, ela pode ser observada após lesão cerebral provocada pela mera introdução de uma agulha em seu interior⁽³³⁵⁾, ao redor de lesões eletrolíticas⁽³³⁴⁾ e ao redor e à distância (áreas de projeção da estrutura lesada) de lesões químicas produzidas, por exemplo, pelo ácido ibotênico⁽³³⁶⁾. A gliose reacional decorre da proliferação de astrócitos (apresentam reação imuno-histoquímica positiva para a proteína gliofibrilar ácida)^(334,336) e da micróglia, mas não de oligodendrócitos⁽³³⁵⁾. Seu pico pode ser observado três a quatro dias após a introdução da agulha; a proliferação permanece estável entre o 4^o e o 6^o dias e entra, então, na fase de declínio. A área reacional pode estender-se até 1200 µm (1.2mm) ao redor da lesão provocada pela agulha⁽³³⁵⁾.

Gliose reacional foi identificada em cinco animais do GCC. Excetuando-se a do animal anteriormente mencionado, as demais estavam localizadas no *striatum* posterior. Seus diâmetros antero-posterior, lateral e vertical variaram, respectivamente, de 0.1 a 0.3mm, 0.1 a 0.7mm e 0.5 a 1.0mm. Dos quatro animais com gliose reacional

estriatal, três apresentaram tremor assimétrico, menor ipsilateralmente à cirurgia, e um, tremor simétrico. O animal com lesão envolvendo a cápsula interna/estria terminal, como vimos, apresentou tremor assimétrico, reduzido contralateralmente à cirurgia. Em conclusão, quatro dentre cinco animais com gliose reacional (lesão secundária) apresentaram tremor assimétrico, demonstrando que esse tipo de lesão pode mimetizar o efeito da lesão eletrolítica. Apenas o animal com tremor simétrico apresentou diâmetros antero-posterior e lateral da reação glial inferiores a 0.2mm (0.1 x 0.1mm). Por outro lado, todos os animais do GE apresentaram diâmetros antero-posterior e lateral da lesão eletrolítica \geq 0.2mm. Não obstante a pequenez dos números é tentador sugerir que o mínimo diâmetro efetivo para que a estriatotomia exerça seu efeito tremolítico é 0.2mm.

Não foi possível identificar a área de necrose coagulativa (classificada como indefinida) em 3 dentre 22 animais de GE, contrariamente ao observado nos demais 19 (inclusive naquele com tremor simétrico). O achado histopatológico observado foi de uma área de reação glial, mais intensa que aquela observada nos cinco ratos de GCC, com diâmetros antero-posterior (0.2, 0.3 e 0.4mm) e lateral (0.2, 0.2 e 0.3mm) variados. Uma explicação, pouco provável, é que as fatias contendo a área de necrose coagulativa foram desprezadas durante o processo aleatório de sua seleção para coloração histológica (fatias de 6 μ m, escolhendo-se uma a cada sete). Outra possibilidade, mais lógica, considerando-se a substancial variabilidade das dimensões das lesões (0.2 a 2.5mm) produzidas com o equipamento utilizado (Estimulus, modelo EL 0502, Insight Equipamentos Científicos Ltda., Ribeirão Preto, Brasil), é a real inexistência de necrose coagulativa nesses três animais. Comparados aos animais com área de necrose coagulativa bem definida, não houve diferença estatisticamente significativa quanto à %RTG e ao índice de melhora. Esses resultados corroboram nossa sugestão prévia do efeito tremolítico da gliose reacional nos animais do GCC.

Um ponto deve ser realçado, considerando-se a importância do achado ora em discussão, a gliose reacional. Embora seu aspecto à histopatologia convencional seja bastante típico (pode haver dificuldade no diagnóstico diferencial entre gliose e glioma de baixo grau, o que não é o nosso caso), sua confirmação baseia-se na positividade da reação imuno-histoquímica para a proteína gliofibrilar ácida. Infelizmente, nossos espécimes foram totalmente processados, nada restando para a realização da reação referida.

Durante a perfuração craniana, dano inadvertido pode ser infligido ao encéfalo subjacente. Dependendo de sua magnitude, o *striatum* pode ser atingido (lesão acentuada). Foi o que ocorreu em quatro dos animais do GCC, um deles apresentando, associadamente, como já mencionado, volumoso abscesso intracerebral (apresentou tremor assimétrico, menor ipsolateralmente à cirurgia). Esses animais (n=3, excluindo-se aquele com abscesso) foram comparados, considerando-se a simetria/assimetria do tremor, com os demais componentes do GCC apresentando lesão iatrogênica leve e moderada (n=9), isto é, restritas ao córtex cerebral (não atingem o *striatum*), excluindo-se, obviamente, aqueles com gliose reacional (n=5). O tremor foi assimétrico, menor ipsolateralmente à cirurgia, em todos os animais com lesão iatrogênica acentuada e apenas em dois (curiosamente, ambos apresentavam lesão iatrogênica leve) dentre nove daqueles com lesão iatrogênica leve ou moderada; essa diferença foi estatisticamente significativa. Pode-se observar, pois, à semelhança da gliose reacional, que a lesão iatrogênica acentuada pode também mimetizar o efeito da lesão eletrolítica. Alguns outros fatos sugerem que a assimetria do tremor provocada pela lesão iatrogênica acentuada se deve, de fato, à lesão estriatal, e não à lesão cortical associada: a. As coordenadas antero-posterior e lateral da perfuração craniana adotadas neste estudo foram 1.8mm posterior ao bregma e 4.6mm lateral à linha média; já as coordenadas antero-posterior e lateral (em relação ao bregma) do córtex sensitivo-motor das patas anterior e posterior do rato são, respectivamente, 1.8mm anterior/3.0mm lateral e 0.8mm posterior/2.0mm lateral⁽³¹⁹⁾. Não teria sido possível, pois, que houvéssemos transgredido o córtex sensitivo-motor em nossos animais; e b. Ainda assim, tivesse isso acontecido, a lesão do circuito talamocorticoespinhal, como ocorreu nos dois animais com lesão da cápsula interna, teria determinado redução do tremor contralateralmente à cirurgia, e não ipsolateralmente, como aconteceu nos animais com lesão iatrogênica acentuada.

Cumprido, pois, salientar a relevância do efeito simulador da lesão eletrolítica da gliose reacional e da lesão iatrogênica nos grupos controles dos estudos experimentais, visto que podem constituir causa de significativo erro de interpretação. Nove dentre 18 animais do presente estudo, perfazendo 50% dos componentes do GCC, apresentaram esses achados, o que determinou sua exclusão da pesquisa.

Para finalizar essa parte da discussão, torna-se necessário esclarecer que, embora a cirurgia aqui proposta tenha sido a estriatotomia posterior, lesão localizada

unicamente em outra região estriatal, que não o *striatum* posterior, (*striatum* médio, n = 1) não foi considerada como critério de exclusão devido a um dos objetivos secundários desta pesquisa, isto é, o estudo da somatotopia estriatal. A relevância dessa atitude poderá ser melhor apreciada posteriormente.

Criamos duas variáveis, a %RTG (percentagem de redução média global do tremor) e o índice de melhora (leve: %RTG < 35%; moderada: %RTG = 35-55%; e acentuada: %RTG > 55%), aplicáveis exclusivamente aos ratos de GE apresentando tremor assimétrico (n=21), que foram de extrema valia para a elucidação dos fatores relacionados ao maior êxito do procedimento cirúrgico realizado. A %RTG variou de 20.8 a 66.6% (43.7% ± 14.22). Já o índice de melhora foi leve em seis animais, moderado em sete, e acentuado em oito. Nenhum critério rígido foi empregado para a distribuição dos animais nos três grupos do índice de melhora. Tentamos, basicamente, criar grupos relativamente homogêneos quanto ao número de componentes e %RTG, de modo a facilitar as análises estatísticas e torná-las mais críveis.

A maioria dos ratos apresentou redução simultânea do tremor em ambas as patas do mesmo dimídio. Contudo, a percentagem de redução do tremor não foi idêntica nas patas anteriores e posteriores, tendo sido significativamente mais pronunciada naquelas que nestas. Chamaram, pois, a atenção dois animais que apresentaram redução do tremor bem mais pronunciada na pata posterior que na anterior: 66.6% e 25%, em um e 42.8% e 25%, no outro, respectivamente. Considerando-se o eixo rostrocaudal, a lesão eletrolítica atingia parte do *striatum* posterior e médio, naquele e estava situada na parte anterior do *striatum* posterior (quase na transição com o *striatum* médio), neste. Além disso, um terceiro animal, cuja lesão estava restrita ao *striatum* médio, não apresentou qualquer tremor nas patas traseiras nas duas avaliações, enquanto o tremor das patas dianteiras mostrou uma redução de apenas 25%. Para justificar esses achados, reportamo-nos aos estudos da somatotopia estriatal. No rato investigou-se, sobretudo, o *striatum* anterior/médio, pouca atenção tendo sido dispensada ao *striatum* posterior; observou-se uma organização somatotópica dorsoventral na região estriatal dorsolateral, estando a pata traseira representada dorsalmente, a face, ventralmente e a pata dianteira, em uma posição intermediária^(29-31,319). Nos primatas não-humanos, por outro lado, verificou-se que o membro inferior estava representado na região putamenal dorsal e rostral, a face, na região ventral e caudal e o membro superior, em uma região intermediária entre as

duas anteriores^(312,313, 320). Assim, o efeito tremolítico mais pronunciado da estriatotomia posterior unilateral no tremor das patas anteriores que das posteriores, observado na maioria de nossos animais, pode ser explicado com base na localização mais posterior das lesões realizadas. Já a redução mais acentuada do tremor na pata posterior, observada em três animais, poderia ser justificada pela posição mais anterior de suas lesões. Esses achados sugerem que no rato, à semelhança do macaco, a somatotopia estriatal obedece a uma organização também no eixo rostrocaudal e não apenas no eixo dorsoventral, como previamente relatado.

Considerando-se as variadas localizações das lesões eletrolíticas ao longo do eixo rostrocaudal do *striatum*, nenhuma diferença estatisticamente significativa entre elas foi constatada quanto à %RTG e ao índice de melhora. Um padrão inteiramente distinto, porém, foi observado quando se considerou a posição dessas lesões ao longo do eixo mediolateral do *striatum* posterior; as lesões centrolaterais determinaram uma %RTG significativamente superior à das centromediais, enquanto as lesões laterais produziram um índice de melhora superior àquele das centromediais, praticamente atingindo o nível de significância estatística. Esses achados são concordantes com os estudos concernentes à somatotopia estriatal em ratos^(29-31,311,316,317,319) e primatas não-humanos^(27,28,312,313,320,321) e humanos⁽¹⁴⁻¹⁷⁾, segundo os quais o território sensório-motor do *striatum* está localizado em sua região dorsolateral.

Cada uma das coordenadas (antero-posterior, lateral e vertical) da lesão foi classificada em três grupos, conforme seu intervalo de variação. A %RTG e o índice de melhora, todavia, foram similares nesses grupos das três coordenadas.

Os resultados referentes à coordenada antero-posterior são aceitáveis, visto que, como acima mencionado, a análise considerando a localização da lesão no eixo rostrocaudal do *striatum* também não mostrou diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

Em relação à coordenada vertical, deve-se lembrar que ela não foi medida, mas sim inferida pela comparação das lâminas em que apareciam a lesão com os platôs horizontais do Atlas de Paxinos & Watson. Conforme o mesmo Atlas, o *striatum* pode ser visibilizado nos platôs 55 a 64 (cada secção horizontal representa uma distância de 0.5mm), o que lhe confere um diâmetro vertical de 5.0mm. Adotamos, como coordenada vertical, um platô intermediário entre o 60 e o 61. Se dividirmos o *striatum* em duas metades no eixo vertical, a metade dorsal (superior) corresponderá aos

platôs 60 a 64. A lesão afetou um único platô (platô 59) no *striatum* ventral em cinco animais, muito embora ela atingisse o *striatum* dorsal (platô 60), simultaneamente, em todos. Em 15 animais a lesão ficou restrita aos platôs 60 e/ou 61, em concordância com a coordenada vertical do alvo, e em dois atingiu apenas platôs superiores a esses. Vê-se, pois, que a lesão atingiu o *striatum* dorsal em todos os animais. Assim, considerando-se a já mencionada organização somatotópica estriatal (o território sensório-motor estriatal está localizado em sua região dorsolateral), pode-se compreender a razão pela qual nenhuma diferença estatisticamente significativa foi observada entre os três subgrupos da variável coordenada vertical no que se refere à %RTG e ao índice de melhora. Por outro lado, na maior parte dos casos (20) a lesão ficou restrita à parte mais ventral do *striatum* dorsal (platôs 60/61), o que, novamente reputando a somatotopia estriatal (pata traseira situada dorsalmente e pata dianteira, ventralmente, na região dorsolateral do *striatum*), pode também explicar o efeito tremolítico mais pronunciado nas patas dianteiras que traseiras observado em nossos animais.

Intrigante, no entanto, foi a constatação da irrelevância da coordenada lateral para o grau de redução do tremor, visto que, como já discutido, as lesões laterais e centrolaterais proporcionaram redução do tremor superior às lesões centromediais. Mencionamos, anteriormente, que toda a macroscopia foi de responsabilidade do pesquisador principal. Quando se realizou a secção encefálica supostamente paralela à projeção do plano bregma-lambda na superfície cortical, inclinação da lâmina pode facilmente ter ocorrido, o que, indubitavelmente, poderia ter distorcido a medida da coordenada lateral (distância entre a face medial do hemisfério cerebral e a lesão, perpendicularmente àquela); obviamente, o mesmo pode ter ocorrido em relação à coordenada antero-posterior. Essa é a única explicação que nos ocorre para justificar esses resultados conflitantes.

Embora as lesões estriatais direitas e esquerdas tenham se mostrado igualmente eficazes em produzir assimetria do tremor, sua redução nas patas dianteiras (mas não nas traseiras) proporcionada por aquelas foi mais acentuada que por estas, praticamente atingindo o nível de significância estatística (teste t, $p = 0.0520$). Caso essa “pseudo-significância” traduza a realidade, ela pode sugerir uma dominância do *striatum* direito no que se refere à função motora das patas anteriores. Contrariamente a esses resultados, em um estudo realizado em primatas humanos, utilizando-se a RMf com a técnica

BOLD, demonstrou-se que o grau de ativação do *striatum* esquerdo foi superior ao do direito, independentemente do dimídio utilizado para a execução da tarefa motora e nas tarefas bilaterais simultâneas, sugerindo uma dominância do *striatum* esquerdo⁽¹⁵⁾.

Os parâmetros da lesão eletrolítica empregados neste estudo foram aqueles que, nos estudos preliminares em ratos e clara de ovo, produziram a lesão com as dimensões desejadas, isto é, com 1.0mm³. Assim como o lesionador e o eletrodo utilizados, tais parâmetros foram idênticos em todos os animais. Não obstante, as dimensões das lesões foram bastante diversas, variando seu diâmetro de 0.2 a 2.5mm. Não nos ocorre, pois, nenhuma outra explicação plausível que não o inadequado funcionamento do lesionador para justificar tamanha variabilidade. Afortunadamente, todavia, essa adversidade não afetou nossos resultados: a comparação entre os três subgrupos (diâmetro pequeno, médio e grande) de cada diâmetro da lesão, considerando-se a %RTG e o índice de melhora, não mostrou qualquer significância estatística. Os menores e maiores diâmetros antero-posterior, lateral e vertical verificados em um mesmo animal foram, respectivamente, 0.2 x 0.2 x 0.5mm e 2.5 x 1.5 x 1.5mm. Cumpre lembrar que o diâmetro vertical não foi, por impossibilidade técnica, medido, mas simplesmente inferido pelo número de platôs horizontais em que a lesão aparecia; trata-se, pois, de uma variável duvidosa. Assim, pode-se concluir que lesões tão pequenas quanto 0.2 x 0.2mm ou tão grandes quanto 2.5 x 1.5mm apresentam efeito tremolítico bem definido. Mais uma vez, considerando-se que no único rato com gliose reacional (GCC) não apresentando assimetria do tremor sua lesão media 0.1 x 0.1mm, é tentador presumir que a menor lesão estriatal com efeito tremolítico tenha um diâmetro de 0.2mm. Nada podemos inferir, com base em nossos resultados, quanto ao maior diâmetro eficaz. É possível, porém, que a partir de uma determinada dimensão, a lesão estriatal perca seu efeito tremolítico. Em um estudo utilizando a lesão excitotóxica do *striatum* como modelo experimental da doença de Huntington, por exemplo, verificou-se que destruições superiores a 60% ou inferiores a 25% do *striatum* não provocavam discinesia; já nas lesões acometendo 25 a 60% do *striatum*, nenhuma correlação entre a intensidade da discinesia induzida e a dimensão da lesão pôde ser constatada⁽³³²⁾.

Muito interessantes foram os resultados obtidos com a estimulação elétrica. Três pontos, entretanto, devem ser esclarecidos: a. O estímulo elétrico foi realizado exclusivamente no alvo e não ao longo de toda a trajetória do eletrodo, como

freqüentemente se faz no mapeamento fisiológico por estimulação durante as cirurgias estereotáxicas em primatas humanos; b. Mantendo-se os demais parâmetros de estimulação constantes, variou-se apenas a intensidade da corrente (0.2, 0.5, 1.0 e 2.0mA), o que foi feito da mesma forma em todos os animais; não se tentou estabelecer o limiar de excitabilidade para cada rato: no presente estudo, consideramos como “limiar de excitabilidade” a menor das quatro intensidades de corrente (padronizadas) empregadas capaz de evocar resposta motora; e c. Não empregamos a corrente de 0.1mA visto que, em estudos preliminares por nós realizados, a estimulação elétrica do alvo com essa corrente não evocou qualquer resposta motora; outros autores relataram conclusões similares⁽²¹⁻²³⁾.

O “limiar de excitabilidade” para suscitar resposta motora em qualquer dos segmentos avaliados (patas, tronco e cauda) foi $\leq 0.5\text{mA}$ em 90.5% (19/21) dos animais e $\leq 1.0\text{mA}$ em 100%. O “limiar” mais freqüente para a maioria dos segmentos, porém, foi nitidamente diferente. Obviamente, quanto menor o “limiar” para a resposta, maior a proximidade entre o eletrodo e o território motor estriatal do segmento responsivo à estimulação. Considerando-se o eixo rostrocaudal do animal (patas anteriores x patas posteriores x tronco x cauda), comparou-se o “limiar de excitabilidade” para a resposta motora nos diferentes segmentos, dois a dois (patas anteriores x patas posteriores e assim por diante), e verificou-se um menor “limiar” para as patas anteriores, comparadas às posteriores e para as patas anteriores ou posteriores, comparadas ao tronco e à cauda, mas não na comparação entre o tronco e a cauda. As referidas diferenças foram estatisticamente significantes.

Comparações similares quanto ao “limiar de excitabilidade” foram feitas considerando-se também a lateralidade da representação motora das patas no *striatum* posterior, isto é: patas ipsolaterais x contralaterais, pata anterior ipsolateral x contralateral e pata posterior ipsolateral x contralateral. As duas primeiras análises não evidenciaram diferença estatisticamente significante; já em relação às patas posteriores, a freqüência de resposta com a intensidade de corrente de 0.5mA foi significativamente superior nas patas contralaterais, comparadas às ipsolaterais.

Todos os nossos resultados considerados, pode-se inferir a seguinte organização somatotópica do território motor no *striatum* do rato: patas dianteiras (muito provavelmente superpostas), posteriores e ventrais; tronco e cauda, anteriores; e patas traseiras, em posição intermediária entre as duas anteriores, anterior e dorsalmente às

patas dianteiras, situando-se a contralateral posteriormente à ipsolateral. Essa proposta corrobora (organização dorsoventral das patas anteriores e posteriores) e acresce (organização rostrocaudal, determinação do território do tronco e cauda, superposição do território das patas dianteiras e localização diferencial do território das patas traseiras) à já conhecida somatotopia estriatal do rato^(29-31,311,316,317,319). Ademais, justifica plenamente a redução mais pronunciada do tremor nas patas anteriores que nas posteriores observada em nossos animais.

Além de sua evidente importância para a determinação da organização somatotópica do *striatum*, o "limiar de excitabilidade" mostrou-se também relevante na determinação do impacto da cirurgia no TIH. Dividindo-se os ratos em grupos, conforme o "limiar" para a obtenção de resposta motora em qualquer segmento e, também, em segmentos (patas) específicos e comparando-os quanto à %RTG, verificou-se um maior impacto da estriatotomia unilateral (maior redução do tremor) nos animais com menor "limiar de excitabilidade" para a obtenção de resposta motora em qualquer segmento (0.5mA > 1.0mA, significativa), na pata dianteira ipsolateral (0.5 > 1.0 mA, significativa e 0.2 > 1.0mA, tendência) e na pata traseira contralateral (0.5 > 1.0mA, tendência). Esses resultados sugerem que quanto menor o "limiar de excitabilidade", maior a proximidade do território motor do *striatum* e, portanto, mais significativa a redução do tremor.

Detalhemos, agora, as respostas motoras suscitadas pela estimulação elétrica do *striatum* posterior. Verificamos, inicialmente, que o padrão da resposta, em um mesmo segmento, nos diferentes animais, foi bastante similar, independentemente do parâmetro de estimulação utilizado; o aumento da intensidade da corrente, porém, aumentou a intensidade da resposta e o número de animais responsivos. Tais respostas, tipicamente tônicas, pareceram constituir verdadeiras assinaturas de cada segmento, tendo sido as diferenças constatadas estatisticamente significantes: pata anterior ipsolateral, adução; pata anterior contralateral, abdução; pata posterior ipsolateral, flexão; pata posterior contralateral, extensão e abdução; tronco, rotação e posição quadrúpede; e cauda, rotação e elevação.

Cumpramos salientar que dentre os quatro animais do GE excluídos da pesquisa, um o foi por apresentar lesão eletrolítica extra-estriatal restrita à área da cápsula interna/estria terminal. Exceto pelas respostas habituais à estimulação na pata posterior ipsolateral (flexão) e tronco (posição quadrúpede), o padrão de respostas por

ele apresentado nos demais segmentos, isoladamente, foi algo incomum e, em conjunto, jamais observado em qualquer dos nossos animais com lesão estriatal: adução da pata anterior contralateral (caso único), extensão da pata anterior ipsolateral (presente em dois outros animais), flexão da pata posterior contralateral (observada em mais quatro animais) e resposta motora na cauda (elevação) com limiar de 0.2mA (único animal a apresentar resposta de cauda com esse limiar).

A estimulação elétrica provocou resposta motora no tronco em 15 animais, embora, usualmente (13/15 animais), apenas com corrente de elevada intensidade ($\geq 1.0\text{mA}$). As respostas observadas foram a rotação do tronco (contra ou ipsolateral à estimulação), presente em 13 instâncias (10 animais: contralateral em 7 e ipsolateral em 3), mais freqüentemente com “limiar” de 1.0mA (7/10 animais) e adoção da posição quadrúpede, em 9 (9 animais), comumente com “limiar” de 2.0mA (8/9 animais). As duas respostas foram observadas em um mesmo animal em quatro casos, usualmente (3/4 animais) com diferentes “limiares”. Após a exclusão do animal com tremor simétrico e considerando-se as variáveis %RTG e índice de melhora, comparações estatísticas foram feitas entre as seguintes categorias de animais: a. Resposta motora de tronco: presente x ausente; b. Rotação do tronco: contralateral x ipsolateral; e c. Respostas motoras do tronco: rotação isolada x posição quadrúpede isolada x rotação/posição quadrúpede combinadas x ausente. Nenhuma diferença estatisticamente significativa, todavia, pôde ser constatada entre essas diversas categorias. Entretanto, o grupo rotação isolada, comparado ao grupo resposta ausente, apresentou uma superioridade da %RTG com tendência para significância estatística.

Outra resposta freqüentemente observada foi o tremor distal das patas dianteiras, caracterizado por sua alta freqüência e pequena amplitude e por sua muito maior incidência na pata ipsolateral que na contralateral (quase três vezes maior).

Tremor na pata dianteira ipsolateral ocorreu em 20 dos 21 animais estimulados. O índice de melhora, mas não a %RTG, foi superior nos animais com “limiar” de 2.0mA (n=12/20 animais) para a indução do tremor, comparados àqueles com limiar de 1.0mA (n=8/21). À estimulação com 1.0mA, tremor ocorreu associadamente à adução (n=6), adução + flexo-extensão (n=1) ou extensão (n=1) da pata, mas não isoladamente, sendo impossível (n=1 em dois dos três grupos) a comparação estatística entre os grupos. Já à estimulação com 2.0mA, tremor ocorreu isoladamente (50%) ou associado

à adução, à flexo-extensão ou à adução + flexo-extensão; por razões que nos são obscuras, o grupo apresentando tremor associado à adução + flexo-extensão alcançou uma %RTG significativamente superior à dos demais.

Sete ratos apresentaram tremor na pata dianteira contralateral, seis dos quais apresentando tremor simultâneo na pata dianteira ipsilateral; quando bilateral, sua intensidade foi maior nesta que naquela em todos os casos. As análises estatísticas demonstraram a superioridade da %RTG e do índice de melhora nos ratos sem tremor na pata dianteira contralateral, comparados àqueles com esse tremor. Análise similar, comparando os animais com e sem tremor na pata dianteira ipsilateral ao estímulo com 1.0mA, foi também realizada; nenhuma diferença estatisticamente significativa, porém, foi observada.

Os resultados demonstram que o tremor induzido pela estimulação com alta amperagem (2.0mA) na pata anterior ipsilateral é a resposta habitual à estimulação do *striatum* posterior. Já o tremor induzido na pata anterior contralateral, bem como aquele provocado com amperagem mais baixa (1.0mA) na pata anterior ipsilateral, constituem, provavelmente, indicadores de prognóstico reservado quanto ao alívio do tremor proporcionado pela estriatotomia posterior unilateral.

Concluída a lesão eletrolítica, para avaliar seu efeito nas respostas motoras previamente obtidas com a estimulação com 2.0mA, novo estímulo elétrico com igual intensidade foi aplicado. Analisamos, separadamente, a resposta do tremor, classificada em inalterada (n=11) e reduzida ou ausente (n=9) e do conjunto das demais manifestações motoras, classificada em inalterada (n=13) e reduzida (n=7). Os dois grupos do conjunto de manifestações motoras outras, que não o tremor, foram comparados considerando-se as seguintes variáveis: %RTG; índice de melhora; diâmetro médio das coordenadas antero-posterior, lateral e vertical; localização da lesão nos eixos rostrocaudal e mediolateral do *striatum*; e os três grupos de cada coordenada da lesão (antero-posterior, lateral e vertical). Nenhuma diferença estatisticamente significativa foi verificada em todas essas análises. Os mesmos resultados foram obtidos comparando-se os dois grupos do tremor em relação às mesmas variáveis.

Tentemos, agora, decifrar o significado das variadas respostas obtidas à estimulação do *striatum* posterior.

Rotação contralateral do tronco em resposta à estimulação elétrica do corpo estriado foi pioneiramente descrita por Ferrier, em 1873 (citado por Pycock, 1980)⁽²⁰⁾; desde então essa resposta foi descrita por numerosos autores, em diversos animais (ratos, gatos, coelhos, macacos e cães)⁽²⁰⁻²⁶⁾. Conforme hipótese mais aceita, o comportamento rotatório é resultado do desequilíbrio dopaminérgico entre os dois *striata*, direito e esquerdo; nessa circunstância, o animal roda para o lado do *striatum* contendo menor concentração de dopamina^(20,22). Como a administração intra-estriatal unilateral de agonistas dopaminérgicos produz a mesma resposta que a estimulação, supõe-se que o estímulo elétrico também excite os neurônios estriatais de projeção, mimetizando um estado de aumento local da dopamina⁽²²⁾. Em relação a esse comportamento, dois pontos, em particular, devem ser destacados: a. Embora freqüente, nem sempre essa resposta é observada: em um estudo realizado em gatos, verificou-se que a estimulação elétrica apenas da porção caudal da cabeça do caudado, mas não de sua porção rostral, induzia essa resposta⁽²²⁾, indicando que a presença ou ausência do comportamento contraversivo depende da região estriatal estimulada, não sendo, pois, uma resposta uniforme em toda a estrutura; e b. Não obstante a resposta mais comumente observada à estimulação estriatal seja a rotação contralateral, rotação ipsilateral do tronco também pode ser notada; acredita-se que o comportamento ipsoversivo decorra da inibição do substrato tonicamente ativo do comportamento contraversivo ou, simplesmente, da ativação de diferentes circuitos dentro de uma mesma estrutura (variações regionais)⁽²⁰⁾. Portanto, a rotação do tronco, mais freqüentemente contralateral (7/10 dos animais apresentando essa resposta), observada em cerca de 50% dos nossos animais, pode ser plenamente explicada com base nesses estudos.

Mas como se demonstrou que o comportamento rotatório observado à estimulação do *striatum* era realmente decorrente de sua ativação e não de alguma outra estrutura vizinha, como a cápsula interna, por difusão da corrente? Tal questão torna-se ainda mais relevante quando se considera que a estimulação da própria cápsula interna também pode provocar rotação contralateral. Assim, supostamente, a corrente oriunda da estimulação elétrica do *striatum* difundiria para a cápsula interna, onde ativaria as fibras corticoespinhais, as quais, por sua vez, mediarão a resposta rotatória. Estivesse essa hipótese correta, poder-se-ia supor que, ressecando-se o córtex sensitivo-motor e aguardando-se um período adequado para a ocorrência da

degeneração das fibras corticofugais (corticoespinhais), o comportamento rotatório à estimulação estriatal ipsolateral seria inibido. Não foi, porém, o que se verificou nos estudos experimentais desenhados para dirimir essas dúvidas: de fato, notou-se que a corticectomia sensitivo-motora não afetava a resposta rotatória induzida pela estimulação estriatal⁽²⁰⁻²²⁾. Ademais, observou-se que a estimulação da cápsula interna no gato provocava, além da rotação, uma série de outras respostas, tais como: movimentos mastigatórios, flexão e elevação das patas contralaterais e extensão e torção do pescoço e do tronco⁽²²⁾. Como um todo, esses resultados sugerem que o comportamento rotatório induzido pela estimulação do *striatum* realmente decorre da ativação de suas células de projeção e que a resposta similar observada à estimulação capsular deve-se à ativação das fibras estriatais de projeção em curso pela cápsula interna. Em nosso estudo, como vimos, um dos ratos foi inadvertidamente estimulado na cápsula interna e as respostas verificadas foram inteiramente distintas daquelas observadas à estimulação do *striatum*.

Muito interessantes foram as respostas apendiculares à estimulação estriatal verificadas em nossos animais: adução da pata dianteira ipsolateral, abdução da pata dianteira contralateral, flexão da pata traseira ipsolateral e extensão (ou abdução) da pata traseira contralateral. Em geral, o “limiar” para sua ocorrência foi significativamente inferior àquele observado para as respostas do tronco. Por mais que nos empenhássemos, porém, não encontramos qualquer menção a esse padrão de respostas em nenhum trabalho consultado. Na falta de uma base mais sólida, conjecturamos que as respostas apendiculares constituem fragmentos da resposta maior, o comportamento rotatório. Imaginemos, por exemplo, um animal submetido à estimulação do *striatum* direito. Para que ele rode para a esquerda, caminhando em círculo, é necessário que abduza a pata anterior esquerda (contralateral), aduza a pata anterior direita (ipsolateral), flexione a pata posterior direita (ipsolateral) e estenda a pata posterior esquerda (contralateral). Tais movimentos compreendem exatamente o padrão de respostas observado em nossos animais. O menor “limiar” para a obtenção das respostas apendiculares, comparadas às do tronco, muito provavelmente reflete a somatotopia estriatal por nós descrita: estando o território motor do tronco situado anteriormente ao das patas, correntes de maior intensidade seriam necessárias para ativá-lo. Considerando-se: a. O menor “limiar” necessário para desencadear as respostas apendiculares; b. Que as respostas apendiculares foram bilaterais e,

provavelmente, fragmentos do comportamento rotatório; c. Que a resposta do tronco, requerendo corrente mais intensa, é, ainda assim, tipicamente estriatal; e d. A diferença entre essas respostas e aquelas observadas à estimulação capsular, pode-se inferir, com razoável margem de segurança, que as respostas apendiculares aqui relatadas também decorrem da ativação de células estriatais de projeção e não de alguma estrutura vizinha.

Talvez ainda mais intrigante tenha sido a indução de tremor pela estimulação elétrica do *striatum*, muito similar, em suas características, ao tremor essencial (TE): alta frequência, pequena amplitude e presente exclusivamente nas patas anteriores, mais especificamente em sua parte distal. Essa resposta só não foi verificada em um animal de nossa série, estimulado com 0.2, 0.5 e 1.0mA, mas não com 2.0 mA; deve-se lembrar que o “limiar” para sua obtenção na pata anterior ipsolateral foi de 1.0mA em 8/21 animais e de 2.0mA em 12/20 animais, o que levanta a possibilidade de que, tivesse sido aquele rato estimulado com 2.0mA, talvez tivesse ele também apresentado tremor. A similaridade do “limiar” para a indução de tremor e rotação do tronco (resposta estriatal, e não capsular, como já demonstrado), a maior frequência do tremor, comparado às respostas motoras do tronco, e a manifestação preferencialmente ipsolateral do tremor apendicular (quando contralateral, ocorreu também ipsolateralmente e com maior intensidade em 6/7 animais) sugerem, em conjunto, que o tremor apendicular foi também gerado pela ativação dos neurônios estriatais de projeção. A indução de tremor pela administração intra-estriatal de harmina⁽³⁵⁾ e de agonistas colinérgicos muscarínicos⁽³²⁻³⁴⁾ está bem estabelecida na literatura. Já o tremor induzido pela estimulação elétrica do *striatum*, tanto quanto sabemos, nunca foi anteriormente descrito. Nesse contexto, cumpre lembrar que células tremogênicas já foram identificadas também no *striatum*^(18,19). Tomados em conjunto, esses dados são fortemente sugestivos da participação estriatal na gênese do tremor, o qual, considerado o relato de caso de nossa paciente-índice, pode perfeitamente tratar-se do TE.

Embora ainda não tenhamos uma percepção perfeitamente clara das razões pelas quais algumas das respostas à estimulação estriatal por nós observadas não terem sido, aparentemente, previamente relatadas (tremor e respostas apendiculares), temos algumas explicações a oferecer. Em primeiro lugar, as regiões estriatais estudadas nas pesquisas concernentes à somatotopia e ao comportamento rotatório restringiram-se quase que totalmente ao caudado, no gato, e às regiões anterior e

média do *striatum*, no rato, os animais mais estudados^(20-25,29-31). Apenas nos primatas não humanos, tanto quanto sabemos, foi o *striatum* posterior (putâmen) também objeto de interesse; nesses estudos, todavia, destinados ao esclarecimento da somatotopia estriatal, utilizou-se apenas de estímulos elétricos de baixa amperagem^(27,28,321). Assim, aparentemente, fomos os primeiros a concentrar os estudos no *striatum* posterior, empregando correntes de maior intensidade. O tremor e as respostas apendiculares em bloco (e não por articulação, como nos estudos da somatotopia estriatal em macacos com microeletrodo) poderiam ser expressões específicas do *striatum* posterior, o que explicaria a sua não descrição prévia por outros autores, visto que essa região estriatal não foi, anteriormente, adequadamente estudada. Em segundo lugar, os parâmetros de estimulação que utilizamos (monopolar, 60Hz, largura do pulso de 6.0ms e intensidade de 0.2 a 2mA) diferiram, sob alguns aspectos (largura do pulso e intensidade da corrente), sobremaneira, daqueles empregados pelos demais autores (mono ou bipolar, 10-500Hz, largura de pulso de 0.2 a 1.0ms, intensidade de 0.12 a 0.75mA)⁽²¹⁻²⁴⁾. Ainda assim, as evidências já apresentadas indicam que as respostas por nós observadas são, muito provavelmente, decorrentes da ativação dos neurônios estriatais de projeção. É também possível que a indução do comportamento rotatório com menor limiar de excitabilidade no *striatum* anterior/médio tenha mascarado as respostas apendiculares em bloco; contudo, isso ainda não explicaria a não constatação do tremor.

Para finalmente concluirmos a discussão de nossos resultados, resta-nos apenas abordar a questão do impacto da lesão nas respostas motoras observadas à estimulação com 2.0mA (1.0mA em um rato), realizada antes e após a lesão. A comparação dessas respostas permitiu-nos verificar que, após a lesão, houve uma redução do tremor e do conjunto das demais manifestações motoras em, respectivamente, 45% e 35% dos animais. Todos os ratos que apresentaram diminuição das manifestações outras, que não o tremor (exceto aquele animal estimulado apenas com 1.0mA, o qual não apresentou tremor à estimulação), apresentaram, também, decréscimo do tremor. De certa forma, esperávamos uma redução dessas respostas em um número mais expressivo de animais. Em um estudo realizado em primatas não humanos para a determinação da somatotopia estriatal, verificou-se que as respostas motoras induzidas pela estimulação com microeletrodo em macacos eram totalmente eliminadas pela administração intra-estriatal de ácido

ibotênico, uma neurotoxina⁽²⁷⁾. Como as lesões neuroquímicas são habitualmente mais extensas que as eletrolíticas, podemos presumir que as lesões realizadas em nossos animais não tenham sido extensas o suficiente para alcançar o resultado previsto. De fato, a comparação dos grupos de animais com e sem redução do tremor e das outras manifestações motoras após a lesão, considerando-se uma série de variáveis (%RTG, índice de melhora, localização e diâmetros da lesão), não evidenciou diferença estatisticamente significativa em relação a qualquer das variáveis analisadas. Curioso, todavia, foi um estudo realizado em ratos submetidos à lesão neuroquímica (6-hidroxidopamina) unilateral do *striatum*. Quatro semanas após esse procedimento, comparou-se a resposta rotatória obtida pela estimulação elétrica com parâmetros idênticos, de ambos *striata*. Não se constatou, porém, qualquer diferença estatisticamente significativa entre o comportamento rotatório induzido pela estimulação de cada *striatum*, um lesado e outro intacto⁽²¹⁾.

5.2 Comparação com outros estudos

Após extensa revisão da literatura, deparamo-nos apenas com uma outra publicação referente ao efeito da estriatotomia no tremor induzido pela harmina, uma beta-carbolina análoga à harmalina⁽³⁹⁾. Nesse estudo, os autores, inicialmente, procederam a lesão eletrolítica bilateral do *striatum*, SNC e GPe em diferentes grupos de animais. Dois grupos controles foram estabelecidos para cada um daqueles: pseudolesão (mera introdução e remoção do eletrodo) e controle clínico (não operados, apenas injetados com harmina). No 2º, 12º e 20º dias pós-operatórios, os animais dos três grupos foram injetados com harmina e observados quanto à latência, duração e intensidade dos tremores induzidos. Nenhuma diferença dos parâmetros analisados foi constatada entre os animais submetidos à lesão estriatal ou nigral bilateral, comparados aos seus dois controles; já a palidotomia externa bilateral resultou em aumento da latência e redução da duração e da intensidade do tremor. Os parâmetros analisados mantiveram-se inalterados nos três dias de avaliação.

Como explicar tamanha discrepância entre esses achados e os nossos? Poderiam tais discrepâncias sinalizar apenas uma interpretação distinta de achados similares, mas não adequadamente identificados? Verificamos, em nosso estudo, que a estriatotomia posterior unilateral só determinou redução do tremor apendicular ipsilateral. Essa assimetria do tremor só pôde ser constatada com a utilização de

manobras e de uma escala desenhada especificamente para a avaliação do tremor apendicular. Observamos, também, que a análise do tremor espontâneo mostrou-se inadequada para a identificação da referida assimetria. Por outro lado, conforme Escala de Sharma, modificada por Biary (quadro 2), a intensidade dos tremores axiais foi similar nos três grupos (GE, GCC e GCF). Kelly & Naylor, por outro lado, realizaram estriatotomia bilateral estendendo-se do striatum anterior ao posterior, lesando 70-80% desses núcleos; utilizaram como droga tremogênica a harmina, ao invés da harmalina; e, para a mensuração da intensidade do tremor, empregaram apenas a escala por eles desenhada (quadro 1). Sugerimos, anteriormente, que o mínimo diâmetro lesional requerido para a eficácia tremolítica da estriatotomia posterior é 0.2mm e que nada podíamos inferir, com base em nossos dados, quanto à possibilidade de um máximo diâmetro eficaz. Em um estudo realizado em macacos, utilizando a lesão excitotóxica do striatum com ácido quinolínico como modelo experimental da doença de Huntington, entretanto, verificou-se que destruições superiores a 60% desse núcleo não provocavam discinesia. Ademais, constatou-se que a lesão do putâmen posterior e a relativa preservação do putâmen anterior eram fundamentais para o funcionamento desse modelo⁽³³²⁾. Essas poderiam ser as explicações para a não averiguação da redução do tremor por Kelly & Naylor, visto que esses autores produziram lesões estriatais atingindo 70-80% desses núcleos, acometendo, indistintamente, o striatum posterior e anterior, além do médio. Outra possibilidade é uma deficiência inerente à escala adotada para a quantificação do tremor. Ao contrário da Escala de Sharma, modificada por Biary, que permite a mensuração individualizada dos vários tremores (cefálico, apendicular, de tronco e de cauda), a Escala de Kelly & Naylor só fornece o escore do tremor global. Assim, diante da persistência da intensidade dos tremores axiais (como em nossos casos), mesmo que esses animais tivessem apresentado redução bilateral do tremor apendicular, a avaliação apenas do tremor espontâneo e a utilização exclusiva dessa escala não teriam possibilitado a detecção da diminuição do tremor apendicular: o escore final (tremor global) permaneceria o mesmo. Corroborando essa sugestão, deve-se lembrar que o tremor induzido pelas beta-carbolinas é mais pronunciado e afeta predominantemente os segmentos axiais (cabeça, tronco e cauda), comparados aos apendiculares.

Kelly & Naylor⁽³⁹⁾ não observaram qualquer diferença entre a latência e duração do tremor induzido pela harmina entre os animais operados e os controles. Quanto a

esse pormenor, nossos resultados são parcialmente superponíveis: a duração dos tremores axiais foi estatisticamente maior nos animais operados, comparados aos não operados; já a latência para seu aparecimento, embora menor, não apresentou sequer tendência para significância estatística. A explicação desses achados já foi sugerida previamente.

Embora fuja um pouco do escopo dessa discussão, ainda assim julgamos pertinente discutir o efeito tremolítico da palidotomia externa bilateral reportado por Kelly & Naylor⁽³⁹⁾. Segundo os autores, a mortalidade cirúrgica nesse grupo foi alta, 50% nas duas semanas seguintes à cirurgia, o que atribuíram às pronunciadas afagia e adipsia apresentadas por esses animais. Coincidentemente, em um estudo prévio realizado em nosso laboratório, observamos que ratos Wistar machos submetidos à palidotomia externa estereotáxica bilateral apresentavam uma bradicinesia de tal magnitude a ponto de interferir com a própria alimentação dos animais, alguns deles perdendo até 100 gramas nos primeiros cinco dias pós-operatórios⁽³⁰⁵⁾. Sendo o tremor induzido pelas beta-carbolinas essencialmente de ação (postural e cinético), seria perfeitamente cabível se supor que, na vigência de acentuada bradicinesia, esse tremor se mostrasse substancialmente reduzido. Assim interpretamos o resultado da palidotomia bilateral reportado por Kelly & Naylor.

5.3 Credibilidade dos modelos experimentais de tremor essencial

O modelo de TE mais largamente usado é o TIH em animais de laboratório intactos. Embora compartilhe de várias das características do TE humano, como previamente apontado, diversas diferenças entre eles podem ser observadas, algumas das quais relevantes o bastante para questionar a validade do modelo.

Contrariamente ao TE, o TIH acomete, preferencialmente, a musculatura axial e apendicular proximal, dianteira e traseira.

Já assinalamos as similaridades das respostas farmacológicas dos dois tremores. Diferentemente do TE, todavia, o TIH é atenuado pelo antagonismo 5-Htérgico (lesão neurotóxica das vias 5-Htérgicas e lesão eletrolítica dos núcleos da rafe)^(197,199,200), por agonistas noradrenérgicos (NA ou L-threo-diidroxifenilserina)⁽⁴¹⁾ e por agonistas (L-dopa, apomorfina, anfetamina)⁽³⁸⁾ e antagonistas (haloperidol e triflufenazina)⁽³⁸⁾ DAérgicos; por outro lado, é acentuado por drogas agonistas

5-Htéricas (metoxidimetiltriptamina, L-triptofano e citalopram)^(200,222) e pelo antagonismo noradrenérgico (lesão do *locus coeruleus*)⁽⁴¹⁾.

Ainda mais preocupantes, porém, são as gritantes diferenças observadas entre esses tremores no que se refere às suas respostas às intervenções cirúrgicas. Conforme amplamente revisto (ver TREMOR ESSENCIAL), o TE é freqüentemente abolido ou significativamente atenuado pela talamotomia Vim/VOp e Vim/VOP – DBS realizadas contralateralmente ao tremor. O TIH, por outro lado, não é afetado pela talamotomia^(44,245), resfriamento ou ablação do córtex motor⁽⁴⁴⁾ ou completa interrupção do trato corticoespinal^(45,247), indicando sua independência do circuito talamocorticoespinal, embora possa ser efetivamente abolido pela lesão bilateral do núcleo fastigial⁽²³⁴⁾, secção bilateral do pedúnculo cerebelar inferior^(43-45,214,224,234,247), cerebelectomia total^(44,45,245) e lesão bilateral do complexo olivar inferior^(44,45,82,105,226,238,246).

Concluindo-se, não obstante as propagadas semelhanças entre a doença e esse seu modelo experimental, as incongruências são por demais relevantes e perturbadoras para serem desconsideradas, as quais, a nosso ver, lançam sérias dúvidas quanto à validade do TIH como um modelo animal adequado de TE.

Foi recentemente descrito um modelo de tremor essencial genético em camundongos com deleção da subunidade $\alpha 1$ do receptor GABA_A⁽²⁹⁶⁾. Exceto pelas manifestações muito similares ao TE humano (o tremor inexistente no repouso e é persistentemente desencadeado pela locomoção – tremor cinético ou quando o animal é elevado pela cauda – tremor postural; além disso, é predominantemente apendicular e de alta freqüência, cerca de 19Hz) e pela significativa incoordenação motora, esses animais apresentam um desenvolvimento normal. Diferentemente daquele da harmalina, trata-se de um modelo crônico, no qual o tremor ocorre espontaneamente. O perfil de sua resposta às manipulações farmacológicas, excetuando-se seu incremento ou ausência de resposta ao diazepam, foi também bastante semelhante ao do TE, tendo sido significativamente atenuado por doses não sedativas de etanol, propranolol, primidona, gabapentina, agonistas adenosinérgicos e antagonistas GLUérgicos. Evidenciou-se, nesses animais, que as células de Purkinje apresentavam uma pronunciada perda de resposta ao GABA exógeno ou sináptico^(4,296).

Como se pode notar, esse novo modelo animal guarda muito mais similaridades com o TE que o TIH. Algumas diferenças, porém, já se fazem notar: a muito elevada frequência do tremor (19Hz; a do TE varia de 4 a 12Hz), a pronunciada incoordenação motora (no TE, quando presente, é usualmente leve) e a acentuação ou indiferença do tremor ao diazepam. Além disso, esse modelo necessita ser ainda replicado e avaliado por outros autores, bem como testado quanto à sua resposta às variadas intervenções cirúrgicas. Finalmente, cumpre salientar que a deleção da subunidade $\alpha 1$ do receptor GABA_A resulta em uma perda de 50% de todos os receptores GABA_A encefálicos, inclusive nas vias motoras do tronco cerebral, cerebelo, tálamo e gânglios da base⁽²⁹⁶⁾. Cremos que esse fato, por si só, tornará extremamente difícil a determinação do substrato fisiopatológico desse novo modelo experimental.

5.4 Participação do *striatum* no tremor induzido pela harmalina

No tópico REVISÃO DA LITERATURA, apresentamos numerosas evidências demonstrando a indiscutível participação do sistema olivocerebelar na gênese do TIH.

Nesse momento, gostaríamos de relacionar certos achados, mencionados anteriormente só de passagem ou ainda não relatados, que sugerem a participação também do *striatum* na gênese desse tremor.

Baseados na repetida observação experimental da persistência do tremor e hiperatividade do sistema olivocerebelar induzidos pela harmalina após secção do tronco cerebral imediatamente abaixo do núcleo rubro, diversos renomados autores concluíram pela impossibilidade de participação de estruturas telencefálicas e diencefálicas na gênese desse tremor^(36,42,43,233,234,241). A nosso ver, todavia, essa conclusão está apenas parcialmente correta. De fato, a indiferença da atividade oscilatória do sistema olivocerebelar e do tremor por ela gerado à descerebração permite concluir sua independência de estruturas cerebrais; não obstante, é impossível afirmar que estruturas telencefálicas não possam também estar relacionadas à gênese do TIH, visto que, com a secção mesencefálica, impulsos nelas originados estariam impedidos de atingir os motoneurônios medulares.

Presumindo-se que nossa suposição esteja correta, que estruturas cerebrais seriam essas?

Mencionamos, há pouco, que o TIH não é afetado pela talamotomia^(44,245), resfriamento ou ablação do córtex motor⁽⁴⁴⁾ ou completa interrupção do trato corticoespinhal^(45,247), sugerindo que o sistema talamocorticoespinhal é provavelmente inoperante nesse tremor.

Uma alternativa interessante seria o *striatum*. Já foi verificado que a injeção intra-estriatal de harmina pode provocar tremor, embora de magnitude inferior àquele induzido por sua administração sistêmica⁽³⁵⁾. Na presente pesquisa, demonstramos que tremor pode ser provocado pela estimulação estriatal e que a estriatotomia posterior unilateral é eficaz em reduzir o tremor apendicular ipsolateral induzido pela harmalina. Esses resultados, quais sejam, indução de tremor pela injeção intra-estriatal de harmina e redução do tremor induzido pela harmalina por meio da lesão estriatal, por si só, são fortemente sugestivos da participação do *striatum* nesse tremor. Outra linha de evidência provém de estudos auto-radiográficos do consumo cerebral regional de [C_{14}]-2-desoxiglicose (CCRG), mediante a administração sistêmica de doses tremogênicas de harmalina em ratos⁽²²³⁾ e gatos⁽²¹⁴⁾: aumento do CCRG foi verificado nas seguintes estruturas: núcleos olivares acessórios; camada molecular do córtex cerebelar vermiano e paravermiano; ***striatum***; e núcleos rubro, reticular lateral e reticular do tegmento pontino. Repetindo-se o experimento após secção unilateral do pedúnculo cerebelar inferior, interessantemente, observou-se marcação simétrica dos ***striata***, indicando uma ação farmacológica direta da harmalina nessas estruturas e sua independência do circuito olivocerebelar; e marcação assimétrica das outras estruturas que não os núcleos olivares acessórios, sugerindo ser sua ativação secundária à da oliva.

Tomados em conjunto, esses resultados sugerem, além do reconhecido envolvimento do sistema olivocerebelar no TIH, a participação associada do *striatum*.

5.5 Críticas à hipótese olivocerebelar do TE

A hipótese olivocerebelar do TE foi inicialmente avançada considerando-se suas similaridades com o TIH, o qual, indubitavelmente, é pelo menos parcialmente mediado pelo sistema olivocerebelar. Essa hipótese foi posteriormente corroborada por uma série de outras evidências, como exaustivamente revisto (FISIOPATOLOGIA DO TREMOR ESSENCIAL).

Apontamos anteriormente, porém, substanciais dessemelhanças entre esses dois tremores. Além de suas distintas respostas às intervenções cirúrgicas^(43-45,82,105,214,224,226,234,238,245,246), chamou-nos particularmente a atenção a não responsividade do TE às drogas antagonistas 5-Htéricas^(5,61,71) e bloqueadoras dos canais de cálcio^(71,95-101). Considerando-se a rica inervação 5-Htérica do complexo olivar inferior (COI) e o primoroso papel desempenhado por essas terminações e pelos condutores de cálcio da membrana plasmática na atividade oscilatória do COI, seria de se esperar uma ação bem mais expressiva dessas drogas no TE.

Segundo a hipótese olivocerebelar, o circuito olivocerebelodentotalamocorticoespinal, no homem, seria o responsável pela transmissão dos impulsos tremogênicos gerados no COI para os motoneurônios medulares^(47,195,196). Seria, portanto, lógico supor que a lesão do núcleo denteado apresentasse significativo efeito tremolítico em portadores de TE. Tanto quanto sabemos, porém, esse núcleo nunca foi utilizado como alvo para o tratamento do TE. Foi, outrossim, conforme revisão da literatura por nós realizada, empregado, basicamente, em pacientes com doença de Parkinson (DP), além de um paciente com tremor pós-traumático e outro com tremor secundário a lesão cortical^(293,337-339). Todos apresentaram hipotonia. Dos três pacientes com DP apresentando tremor (os outros dois eram exclusivamente rígido-acinéticos), essa manifestação manteve-se inalterada em um, piorou também em um e melhorou em outro; o paciente com tremor pós-traumático apresentou leve melhora e aquele com tremor secundário à lesão cortical, pronunciada melhora. Delmas-Marsalet & van Bogaert, 1935 (citados por Gabriel & Nashold, 1998)⁽²⁹³⁾, contudo, referem que a acentuação do tremor é a regra. Considerando-se que a talamotomia Vim/VOp e a Vim/VOp – DBS são eficazes em aliviar tanto o tremor parkinsoniano quanto o TE e que esses são os núcleos talâmicos recipientes da via dentotalâmica, não seria absurdo prever-se a atenuação do tremor parkinsoniano mediante a lesão do núcleo denteado, contrariamente ao que se constatou. Tais achados sugerem que esse procedimento seria igualmente ineficaz para o alívio do TE, o que, caso se confirmasse, constituiria outro forte indício contra a hipótese olivocerebelar. Cumpre ressaltar, ademais, que a dentatotomia estereotóxica ipso, contra ou bilateral mostrou-se também inadequada para atenuar o tremor induzido pela injeção intra-estriatal de carbacol (agonista colinérgico muscarínico), tido como um modelo experimental do tremor de repouso parkinsoniano⁽³³⁾.

Alguns autores consideram que as sutis manifestações “cerebelares” (dificuldade para caminhar sobre uma linha com um pé à frente do outro, tremor de intenção e hipermetria) apresentadas por até cerca de 15% dos pacientes com TE emprestam suporte adicional à hipótese olivocerebelar^(1,3,5,6,47,54,60,61,64,265). Cabe, porém, uma outra interpretação para a presença das referidas manifestações. O oscilador do tremor, por si só, ao promover um intenso recrutamento das unidades motoras, poderia afetar o tempo, frequência e amplitude dos movimentos voluntários ou, em outras palavras, a coordenação motora, criando a ilusão de uma ataxia cerebelar⁽¹⁹⁵⁾. Além disso, as manifestações “cerebelares” só se fazem presentes em um número limitado de pacientes.

Também a anormalidade eletromiográfica apresentada pelos portadores de TE ao estudo dos movimentos balísticos do punho tem sido apontada como evidência de disfunção cerebelar. O padrão normal desse estudo consiste na explosão inicial da musculatura agonista, seguida por uma explosão da musculatura antagonista e, então, por uma segunda explosão da musculatura agonista. A anormalidade típica nas cerebelopatias é o retardo na explosão antagonista e na segunda explosão agonista. Já nos pacientes com TE, pode-se observar um pequeno retardo na segunda explosão agonista. Esse resultado, contudo, só foi constatado em alguns estudos, não em todos. Ademais, o referido retardo pode ser alternativamente interpretado como consequência do próprio tremor, ao invés de sua causa⁽⁴⁷⁾.

Em indivíduos sadios, a estimulação magnética transcraniana (EMT) suboccipital com alta frequência aumenta a excitabilidade do córtex cerebelar⁽²⁷⁵⁾. Similarmente, a EMT excita o córtex motor (por exemplo, na área de representação cortical da mão), determinando um aumento da amplitude dos potenciais evocados motores, os quais podem ser captados através de um eletrodo de superfície do eletromiógrafo colocado em algum músculo da mão contralateral^(276,277). Utilizando-se o estímulo pareado, isto é, condicionante (córtex cerebelar) e teste (córtex motor), pode-se observar uma redução da amplitude dos potenciais evocados motores na mão. Essa resposta indica que o córtex cerebelar normalmente inibe o córtex motor, muito provavelmente através da via cerebelotalamocortical: a excitação das células de Purkinje do córtex cerebelar provocaria inibição dos núcleos denteado e interpósito, bloqueando seu efeito excitatório sobre o tálamo e, assim, impedindo que o tálamo exerça sua função ativadora sobre o córtex motor.

Essa inibição encontra-se ausente na presença de lesão cerebelar ou de suas vias eferentes^(276,277). Assim, utilizando-se, inicialmente, apenas o estímulo teste e, em seguida, o estímulo pareado, espera-se que a amplitude do potencial evocado motor na segunda situação seja menor que a daquele na primeira situação. Na presença de lesão cerebelar ou de suas eferências, por outro lado, não estando a inibição do córtex motor pelo córtex cerebelar operante, esperar-se-iam potenciais evocados motores de igual amplitude nas duas situações. Pois bem, um estudo dessa natureza foi realizado, comparando-se nove portadores de TE e dez controles normais. Nenhuma diferença, porém, foi constatada entre os dois grupos. Esse achado sugere que a função cerebelar encontra-se preservada no TE e que, se a atividade oscilatória anormal desse tremor é de fato transmitida pela via cerebelotalamocortical, essa oscilação não se origina no córtex cerebelar⁽²⁷⁶⁾.

Não obstante a tão propalada hiperatividade do sistema olivocerebelar no TE, apenas um estudo realizado com PET, empregando, como radiofármaco, a [F_{18}]-fluorodesoxiglicose, e estando os pacientes em repouso (sem tremor), revelou aumento do consumo cerebral regional de glicose em área bulbar compatível com a topografia dos COI; incremento bem inferior foi constatado também nos tálamos, ao passo que nenhuma alteração foi observada no cerebelo^(284,285). Todos os estudos subseqüentes com PET foram realizados utilizando-se a [O_{15}]- H_2O , por via endovenosa, ou o [O_{15}]- CO_2 , por via inalatória, para a determinação do fluxo sanguíneo cerebral regional (FSCR). Os pacientes foram examinados em duas situações: em repouso e na vigência de tremor unilateral. Na primeira situação (repouso), observou-se aumento do FSCR no vérmis e ambos os hemisférios cerebelares; na segunda (tremor unilateral), constatou-se acentuação dos achados prévios e hiperfluxo bilateral também no núcleo rubro e tálamo^(82,106,282,283,286,287). Nos estudos com RMf, utilizando-se a técnica BOLD, resultados similares foram obtidos; ativação bulbar em área compatível com a topografia dos COI só foi demonstrada em 2 dentre 12 pacientes⁽²⁹¹⁾.

Curiosamente, porém, hiperfluxo no vérmis e hemisférios cerebelares foi também comumente observado em pacientes com tremores outros que não o essencial (clássico), tais como: doença de Parkinson, tremor ortostático, tremor primário de escrita e tremor nas polineuropatias desmielinizantes. Vê-se, pois, que os achados do PET são inespecíficos, a não ser que todos os tremores sejam

originados no cerebelo, o que, obviamente, não corresponde à verdade. De fato, esses achados podem meramente refletir a sensibilidade do cerebelo ao *feedback* somatossensorial das extremidades com tremor. Em outras palavras, a hiperatividade cerebelar observada poderia ser uma consequência do tremor, ao invés de sua causa. Já o hiperfluxo cerebelar bilateral em repouso poderia ser decorrente de alterações plásticas causadas pelo tremor de longa duração^(47,195,205).

Os modelos animais de TE e os estudos com PET de portadores de TE predizem que os núcleos talâmicos Vim e VOp, à semelhança do cerebelo, devem exibir atividade oscilatória durante o repouso e tremor devido à atividade olivocerebelar anormal. Registro com microeletrodo intra-operatório em sete pacientes com TE, previamente à lesão talâmica, contudo, evidenciou que os neurônios talâmicos só exibiam atividade oscilatória na vigência de tremor, mas não durante o repouso⁽³⁴⁰⁾.

Em conclusão, embora a hipótese olivocerebelar do TE esteja hoje bem estabelecida, há, indiscutivelmente, relevantes evidências contrárias à mesma, como as que acabamos de apresentar.

5.6 Evidências relativas à participação do *striatum* na gênese do TE

A presente pesquisa foi motivada pela observação clínica de uma paciente portadora de TE (paciente-índice), apresentando tremor postural restrito à mão direita, o qual foi completamente abolido em decorrência de uma lesão isquêmica no território suprido pelas artérias lenticuloestriadas à esquerda, comprometendo a metade dorsal da região posterior do putâmen. Ainda hoje, já transcorridos doze anos do ictus, a paciente persiste sem qualquer tremor⁽⁸⁾. Nesse contexto, há que se lembrar que, conforme estudos realizados com RMf, o território sensório-motor putamenal no homem, à semelhança de outros animais, está localizado na área dorsolateral de sua região posterior⁽¹⁴⁻¹⁷⁾.

Muito curioso é o relato de um caso em que os autores descrevem um paciente com TE cujo tremor distal de extremidade superior foi eliminado por um extenso infarto cerebral comprometendo o córtex sensitivo-motor e a via talamocortical e/ou o trato corticoespinal. Dois cortes axiais da tomografia computadorizada de crânio do paciente acompanham o relato. Além da descrição já citada dessas imagens, na legenda das mesmas uma frase deve ser realçada: “Não houve infarto no tálamo,

cerebelo ou tronco cerebral". Contudo, a mera inspeção da tomografia permite também verificar o substancial comprometimento putamenal pelo infarto. Nenhuma menção a esse achado, porém, é feita pelos autores⁽²⁷¹⁾.

Um dos mais fascinantes achados de nossa pesquisa foi a indução de tremor distal nas patas anteriores (usualmente ipsolateral), com características similares ao TE, pela estimulação elétrica do *striatum* posterior. Tremor também já foi produzido experimentalmente com a injeção intra-estriatal de harmina⁽³⁵⁾ e de agonistas colinérgicos muscarínicos (tremorina, oxotremorina, carbacol e fisostigmina)⁽³²⁻³⁴⁾.

Corroborando os achados anteriores, células do tremor já foram identificadas no *striatum*^(18,19). Em um estudo realizado para a averiguação da organização somatotópica do putâmen em primatas não humanos, o registro com microeletrodo permitiu a identificação de duas classes de neurônios no putâmen **posterior**, em conformidade com o padrão de atividade espontânea: a. Fasicamente ativos: silenciosos com o animal em repouso e fasicamente ativos durante o movimento; são, aparentemente, neurônios matrissomais com dendritos espinhosos (células putamenais de projeção); e b. Tonicamente ativos: exibem uma descarga basal de 2-10Hz e potenciais de ação de maior duração; trata-se, possivelmente, de interneurônios colinérgicos matrissomais⁽³²¹⁾. Considerando-se suas características eletrofisiológicas, os neurônios fasicamente ativos, a nosso ver, são os mais prováveis candidatos a células do tremor. Além disso, essas células recebem aferências das áreas motoras corticais e do córtex somestésico e projetam-se para o GPe, GPi e SNR⁽²⁹⁹⁾. Tais conexões privilegiadas lhes permitiriam influenciar todas as vias de saída dos gânglios da base, bem como recrutar um contingente expressivo de neurônios, característica essa essencial para que a atividade de um oscilador resulte em tremor.

Demonstramos, no presente trabalho, a eficácia da estriatotomia posterior unilateral em reduzir, ipsolateralmente, o tremor induzido pela administração sistêmica de harmalina, um modelo experimental de TE. Outros autores verificaram que o tremor provocado pela injeção sistêmica de tremorina (agonista colinérgico muscarínico), tido como um modelo experimental do tremor de repouso parkinsoniano, podia ser efetivamente reduzido, contralateralmente, pela lesão neurotóxica do *striatum* com ácido kaínico⁽³⁴⁾. No homem, tanto quanto sabemos, houve apenas dois relatos de lesão putamenal para o tratamento de tremor: a. Ressecção do 1/3 anterior do putâmen e globo pálido, associada à ressecção dos 2/3 anteriores da cabeça do caudado e à

interrupção dos 3/4 anteriores da perna anterior da cápsula interna efetivamente amenizou o tremor parkinsoniano em dois pacientes^(10,11); e b. Putamenotomia anterior estereotáxica, realizada em dois pacientes com tremor pós-traumático, produziu leve melhora do tremor crural contralateral em ambos, pronunciada melhora do tremor braquial contralateral em um e leve, no outro⁽¹²⁾.

Tomados em conjunto, esses dados reforçam a hipótese dos presentes autores da participação do *striatum* (no homem, do putâmen) posterior na gênese do TE. Caso essa hipótese de fato reflita a verdade, esperar-se-ia que o putâmen posterior estivesse hiperativo nessa doença, haja vista a eliminação ou redução do tremor provocada por sua lesão, respectivamente, na paciente-índice e em nossos animais.

Buscando suporte para nossa hipótese, analisamos, com maior profundidade, os estudos realizados em portadores de TE utilizando a PET. Em um desses trabalhos⁽²⁸²⁾, os autores forneceram os resultados “brutos” do fluxo sanguíneo cerebral regional (FSCR), sob a forma de tabelas. Pudemos, dessa forma, averiguar o comportamento do FSCR no *striatum*, tanto nos pacientes com TE quanto nos controles. Nos portadores de TE, aumento do FSCR no *striatum* contralateral foi observado durante a indução do tremor (extensão da extremidade superior tremulante), comparado ao repouso, mas não pela oscilação passiva do punho; por outro lado, ativação ipsilateral do *striatum* foi observada na situação de tremor, quando comparada à oscilação passiva do punho. Já nos controles, comparado ao repouso, a mimetização do tremor produziu ativação bilateral do *striatum*, embora mais acentuada contralateralmente, enquanto a extensão do membro superior determinou ativação apenas do *striatum* ipsilateral; comparando-se essas duas manobras, ativação do *striatum* contralateral foi notada durante a mimetização do tremor. Considerando todos esses resultados, pudemos verificar que a acentuação mais proeminente do FSCR estriatal foi aquela determinada pelo tremor, comparado ao repouso, nos portadores de TE. Embora os autores mencionem de passagem alguns desses achados, eles não são discutidos. Mais uma vez, toda a discussão foi centrada nas alterações do FSCR de estruturas componentes do circuito olivocerebelodentoneorrubrotalamocorticoespinal.

Os achados supracitados sugerem que o *striatum* está, de fato, hiperativo no TE. Reputando-se o circuito indireto dos gânglios da base, pode-se inferir que, em decorrência da hiperatividade estriatal, o GPe encontra-se hipoativo e o NST, hiperativo.

Está já há vários anos estabelecida a hiperatividade do NST na DP. Em virtude da deficiência de DA, inibitória que é para as células estriatais com eferência para o GPe, esses neurônios se tornariam hiperativos, aumentando ainda mais a inibição do GPe, o qual, assim inibido, deixaria de inibir o NST, resultando em hiperatividade desse núcleo. Essa seria a suposta cadeia de eventos, considerando-se o circuito indireto dos gânglios da base. Interessantes, pois, foram as seguintes observações experimentais: a concentração de GABA na via palidosubtalâmica (GPe-STN) está normal e não diminuída, conforme predito; e a lesão do GPe reduz a atividade do NST em apenas 19.5%, enquanto a lesão da SNC o faz em 105.7%, sugerindo que, na DP, a hiperatividade do NST seria decorrente dos baixos níveis de DA nos terminais da via nigrosubtalâmica (SNC-NST) e não na via nigroestriatal⁽³⁴¹⁾. Finalmente, células do tremor são freqüentemente identificadas na região dorsolateral do NST, correspondente ao seu território sensório-motor^(305,341,342). Essas características, associadas à sua posição privilegiada no circuito dos gânglios da base, fazem do NST um alvo de excelência para o tratamento da doença de Parkinson. O efeito benéfico de sua lesão^(304,305,341,343,344) ou estimulação crônica^(305,341,345-348) nas principais manifestações da DP (tremor, bradicinesia e rigidez) é largamente reconhecido. Em relação ao tremor, por sua particular importância, deve-se ressaltar que as intervenções no NST atenuam ou abolem não só o típico tremor de repouso parkinsoniano, mas também os tremores postural e de intenção, quando presentes^(305,348).

Recentemente, o NST foi alvo de estimulação cerebral profunda em três pacientes com TE, todos experimentando excelente alívio do tremor⁽¹⁸⁹⁻¹⁹¹⁾. Infelizmente, os autores não detalharam os achados do registro celular com microeletrodo, especialmente no que se refere à presença de células do tremor, o que teria sido de extrema valia. Não obstante, esses resultados ratificam nossa sugestão de hiperatividade do NST no TE, provavelmente decorrente da hiperatividade estriatal.

Além da hipótese olivocerebelar, a disfunção (hipofunção) do sistema neurotransmissor GABAérgico é outra das hipóteses para explicar a gênese do TE. Além de não excludentes, a hipótese da disfunção GABAérgica, bem fundamentada e bastante tentadora, empresta um apoio formidável à hipótese olivocerebelar (ver FISIOPATOLOGIA DO TREMOR ESSENCIAL). Na revisão apresentada, observamos também alguns indícios de hiperfunção do sistema GLUérgico no TE, requerendo,

contudo, muito mais estudos para sua confirmação. Caso essa suposição se confirme, ela poderia ser plenamente justificada pela hipotética hiperatividade do NST no TE, cujo neurotransmissor, como se sabe, é o GLU. Mas como explicar a hipofunção GABAérgica à luz da hiperatividade estriatal, cujo principal neurotransmissor é o GABA? Acreditamos que os circuitos internos dos gânglios da base são, de certo modo, “fechados”, o *striatum* funcionando como sua estação receptora e integradora e o GP e a SNR, como estações eferentes. Afinal, eferências estriatais extraganglionares são praticamente desconhecidas⁽²⁹⁹⁾. Assim, a hiperatividade GABAérgica estriatal, permanecendo confinada aos gânglios da base, poderia passar despercebida ao organismo. Já a hipoatividade GABAérgica do GP e SNR, secundárias à hiperatividade estriatal, seriam rapidamente notadas, visto que essas são as estruturas ganglionares com projeção extraganglionar. O mecanismo proposto poderia explicar a efetividade das drogas GABAérgicas no TE.

Outras evidências, indiretas, também reforçam a hipótese da participação dos gânglios da base na gênese do TE.

A associação entre TE e distonia já está bem estabelecida e aceita. A incidência de distonia em portadores de TE varia, nas diferentes séries, de 1% a 12%^(6,57,61,64), segundo alguns até 47%. Além disso, 3.4% desses pacientes têm história familiar de distonia⁽⁵⁸⁾.

Já a relação entre TE e doença de Parkinson (DP) é uma questão antiga e bastante controversa, ainda longe de uma solução satisfatória. Os defensores dessa relação alegam que 2-20% dos pacientes com TE apresentam parkinsonismo associado e que 4.6% têm história familiar de DP. Referem ainda que 10% dos pacientes com DP têm história familiar de TE, sobretudo aqueles com doença de início precoce, e que os parkinsonianos, comparados à população normal, têm uma chance 2.5 vezes maior de apresentar TE^(57-59,64). Ademais, conquanto seja considerado raro, o tremor de repouso, típico da DP, teve sua incidência estimada em 18.5% em portadores de TE, sendo mais freqüente em pacientes com doença mais grave, mais disseminada e de duração mais longa⁽⁶³⁾. Outros autores, porém, negam a existência de qualquer relação entre essas duas desordens^(6,349), ressaltando que a prevalência de TE é tão alta que pacientes ocasionais irão apresentar alguma outra desordem do movimento associada⁽³⁾.

Alguns estudos genéticos também sugerem uma relação entre essas duas desordens. Em uma família de seis gerações portadora de doença de Parkinson de início precoce, rápida progressão e levodopa-responsiva, transmitida, aparentemente, de modo autossômico dominante, a análise genômica, realizada em membros das três últimas gerações, revelou um haplótipo do cromossomo 4p que segregava com a doença. Esse mesmo haplótipo, entretanto, estava presente também em membros da família com TE, mas sem doença de Parkinson e nenhum membro da família sem tremor apresentava o haplótipo 4p⁽⁶⁷⁾. Interessante, também, é outro artigo recentemente publicado a esse respeito⁽²⁹⁵⁾. Trata-se de um estudo de cinco gerações de uma família composta por 36 membros, 13 dos quais apresentaram TE instalado nas primeiras duas décadas de vida. Três deles, irmãos, dois dos quais gêmeos monozigóticos, apresentaram, como comorbidade, na sexta década, doença de Parkinson. Um quarto caso de comorbidade foi registrado nessa família: distonia focal de membro superior direito.

Sendo a distonia e a DP doenças determinadas por disfunções dos gânglios da base e admitindo-se a relação entre o TE e essas doenças, parece lógico supor que os gânglios da base estão envolvidos na gênese também do TE.

A hipótese olivocerebelar do TE veio sendo lenta e progressivamente estruturada ao longo dos últimos 35 anos. Talvez seja essa a razão pela qual os trabalhos referentes à gênese do TE tenham sido tão focados nessa hipótese. As argumentações contrárias às mesmas têm sido tímidas. Muito poucos foram os autores que se aventaram a contestar alguns de seus aspectos e, ainda assim, se limitaram a isso, sem propor quaisquer hipóteses alternativas. Vimos, no tópico anterior, porém, que não são poucas as evidências contrárias à hipótese olivocerebelar. Por outro lado, muitas são as evidências favoráveis à participação dos gânglios da base em sua gênese, especialmente do *striatum*, como as que acabamos de discutir. A maioria delas sempre esteve disponível em diversas publicações, para quem para elas se atentasse. Tão concentrados estiveram os autores na hipótese olivocerebelar, contudo, que as deixaram passar despercebidas. Tanto quanto sabemos, somos os primeiros a propor, e de forma bem estruturada, a Hipótese da Disfunção Estriatal do TE.

5.7 Tremor induzido pela harmalina em animais: proposta de um novo circuito adotando o *striatum* posterior como oscilador primário (anexo 1)

Admitindo-se que o *striatum* posterior possa ser um dos osciladores determinantes do TIH, cabe-nos tentar estabelecer o circuito através do qual os impulsos tremogênicos oriundos do *striatum* posterior atingem os motoneurônios medulares.

As principais projeções estriatais se fazem para o GPe, ganhando o circuito indireto, e para o GPi e SNR, atingindo o circuito direto dos gânglios da base⁽²⁹⁹⁾.

Tem-se como certo que as populações neuronais estriatais relacionadas aos circuitos direto e indireto não se encontram segregadas, mas sim entremeadas e difusamente distribuídas no *striatum*. Os resultados de alguns estudos, contudo, muito embora não realizados com o objetivo de investigar essa questão, fazem-nos crer que esse conceito pode estar equivocado equivocadamente.

A lesão neurotóxica do *striatum*, seguida pela administração sistêmica de apomorfina, é um modelo animal que comunga de muitas das características clínicas, neuropatológicas e neuroquímicas da doença de Huntington (DH). Em um estudo dessa natureza, os autores procederam à lesão estriatal com ácido quinolínico em cinco primatas não humanos. No pós-operatório, esses animais receberam apomorfina sistêmica para a indução de discinesia. Para tentar definir a localização da lesão estriatal que melhor reproduzia a doença, os autores realizaram lesões em diferentes regiões dessa estrutura: caudado unilateral em dois; putâmen anterior unilateral em um; putâmen posterior unilateral em um; e putâmen posterior bilateral em um. Os animais submetidos à lesão do caudado não apresentaram discinesia. Um deles foi posteriormente submetido à lesão do putâmen anterior (animal A) e o outro, à do putâmen posterior (animal B). O primeiro persistiu sem discinesia, enquanto o último a apresentou de modo intenso. O animal com lesão do putâmen anterior também não apresentou discinesia e assim persistiu mesmo após lesão ulterior do putâmen posterior (animal C). Já os animais submetidos à putamenotomia posterior uni (animal D) e bilateral (animal E) apresentaram pronunciada discinesia em resposta à apomorfina sistêmica. Observaram os autores que a associação da lesão caudado/putâmen posterior (animal B) não aumentava a discinesia notada com a lesão isolada do putâmen posterior (animal D) e que a lesão bilateral do putâmen posterior

(animal E) foi a que resultou no modelo animal mais fidedigno da DH. As seguintes conclusões foram derivadas desse estudo: a. A lesão do putâmen posterior é fundamental para a manifestação da discinesia induzida pela apomorfina (animais B, D e E); b. A lesão isolada do caudado ou do putâmen anterior não são eficazes em facilitar a discinesia provocada pela apomorfina, não constituindo, pois, modelos adequados da doença; e c. A lesão do putâmen anterior, de fato, parece inibir a discinesia à apomorfina facilitada pela lesão do putâmen posterior (animal C). Em resumo, para que as discinesias ocorram, além da lesão do putâmen posterior, que é fundamental, é também necessário que haja uma relativa preservação do putâmen anterior. Para se ter uma noção da semelhança desse modelo à doença humana, os estudos *post-mortem* em portadores de DH evidenciaram um comprometimento mais acentuado do putâmen posterior que do anterior, na forma clássica da doença, e equivalência de comprometimento putamenal, na sua forma rígido-acinética. Em consonância com esses achados, verificou-se que a redução do GABA era mais pronunciada no GPe do que no GPi, na forma clássica da doença, e equivalente, na forma rígido-acinética)⁽³³²⁾.

Considerando: a. Que a redução do GABA é mais pronunciada no GPe que no GPi quando o comprometimento do putâmen posterior é maior que do anterior (forma clássica); b. Que a redução do GABA é similar em GPe e GPi quando as duas regiões putamenais estão equivalentemente afetadas; e c. Que o GPe é um componente do circuito indireto e o GPi, do circuito direto, hipotetizamos que as populações neuronais estriatais relacionadas aos circuitos direto e indireto encontram-se pelo menos parcialmente segregadas no *striatum*, estando os neurônios com projeção para o circuito indireto (GPe) localizados preferencialmente no *striatum* posterior e os neurônios com projeção para o circuito direto predominantemente no *striatum* anterior.

Outro estudo corrobora a hipótese que apresentamos. Utilizando a técnica autoradiográfica para a determinação do consumo cerebral regional de glicose (CCRG) em ratos submetidos à lesão do *striatum* anterior, os autores observaram, dentre outras alterações, aumento do CCRG no GPi (87%) e GPe (54%). Esses resultados, obviamente, refletem a remoção do efeito inibitório do *striatum* no *pallidum*⁽³⁵⁰⁾. Mais interessante, porém, embora os autores não tenham chamado a atenção para esse fato, foi a verificação do aumento mais pronunciado do CCRG no GPi que no GPe. Considerando que a região estriatal lesada foi a anterior, que o *striatum* é inibitório para

o *pallidum* e que o CCRG foi mais acentuado em GPi, concluímos que os neurônios do *striatum* anterior projetam-se, predominantemente, para o GPi, em concordância com a hipótese que apresentamos anteriormente.

Já identificamos, pois, dois dos componentes do circuito ora em construção: *striatum* posterior e GPe.

As conexões do GPe estão bem estabelecidas: recebe aferências inibitórias (GABAérgicas) do *striatum* e projeta suas eferências também inibitórias, GABAérgicas, para o NST. Apresenta, ainda, outras conexões de menor importância, às quais não nos ateremos⁽²⁹⁹⁾. Sendo o NST o principal alvo de suas projeções, podemos presumir que ele constitua o terceiro elemento do nosso circuito. Considerando-se a hipótese da hiperatividade estriatal, conclui-se que o GPe está hipoativo e o NST, em consequência, hiperativo.

Recentemente, estimulação crônica do NST foi realizada em três pacientes com TE, todos apresentando excelente resultado⁽¹⁸⁹⁻¹⁹¹⁾, resultados esses que apóiam nossa sugestão da hiperatividade do NST. Uma dessas publicações, por sua peculiar importância, merece atenção especial⁽¹⁹¹⁾. Os autores relatam o caso de um paciente portador de TE bilateral, que posteriormente desenvolveu doença de Parkinson assimétrica, significativamente pior à direita. Foi inicialmente submetido à palidotomia esquerda, experimentando completo alívio do tremor de repouso à direita, bem como melhora da rigidez e bradicinesia do mesmo lado; o tremor cinético/postural, contudo, permaneceu inalterado, razão pela qual, após um ano, um eletrodo foi implantado em Vim esquerdo para estimulação crônica, resultando em completo alívio desse sintoma. Nova cirurgia foi realizada após dois anos, estimulação crônica do NST à direita: tanto o tremor cinético/postural quanto as manifestações parkinsonianas à esquerda melhoraram acentuadamente. Esses resultados demonstram que a lesão do GPi, conquanto tecnicamente adequada, haja vista seu impacto bastante favorável nas manifestações parkinsonianas, é inadequada para o tratamento do TE, reforçando nossa suposição concernente à irrelevância do circuito direto para a gênese desse tremor.

O próximo passo é a definição do quarto componente do nosso circuito, o qual, logicamente, deve ser uma das estruturas recipientes das projeções (GLUérgicas) do NST, quais sejam: GPi, SNR e núcleo pedunculopontino (NPP) e, em menor escala, o GPe⁽²⁹⁹⁾. O importante papel do GPe já foi claramente definido. O GPi, pelas razões anteriormente

expostas, não é um candidato apropriado. Além disso, suas principais projeções, parte do circuito direto, são destinadas ao tálamo motor, o qual, por sua vez, projeta-se para as áreas motoras corticais, local de origem do trato corticoespinhal. A participação desse circuito (*striatum* / GPi / tálamo / córtex motor / medula espinhal ou *striatum* / GPe / NST / GPi / tálamo / córtex motor / medula espinhal) no TIH é altamente improvável, visto que, caso estivesse ele operante, a estriatotomia teria determinado redução contralateral do tremor, exatamente o oposto do verificado em nossos animais. Além disso, como já mencionado, a talamotomia Vim/VOp é ineficaz contra o TIH. Considerando-se a extrema semelhança de suas conexões com aquelas do GPi, a participação da SNR é também muito pouco provável. Resta-nos, pois, por exclusão, o NPP.

A propriedade de se incluir o NPP em nosso circuito é reforçada por um estudo utilizando a técnica auto-radiográfica para a determinação do consumo cerebral regional de glicose (CCRG) em ratos submetidos à estimulação do GPe, no qual se verificou aumento do CCRG no NST e NPP⁽²³⁾.

Sob o ponto de vista estrutural, o NPP apresenta duas regiões distintas: *pars compacta* (NPPc), cujo neurotransmissor é a acetilcolina e *pars dissipata* (NPPd), tendo o GLU como o neurotransmissor de maior importância^(209,306-308). Suas projeções podem ser ascendentes (as mais proeminentes), descendentes ou mistas, em cujo caso os axônios eferentes se colateralizam, projetando-se nos dois sentidos⁽²⁰⁹⁾. Interessam-nos, em particular, as projeções descendentes. O NPPc projeta fibras colinérgicas excitatórias para os núcleos da formação reticular bulbar, especialmente para o núcleo reticular gigantocelular (NRGC)⁽²⁰⁹⁾, e para os núcleos cerebelares profundos^(7,209).

Definimos assim, baseados em critérios de ordem anatômica, o quinto componente do nosso circuito: o NRGC. Desse núcleo origina-se o trato reticuloespinhal bulbar ou lateral. Suas fibras estendem-se ao longo de toda a medula espinhal, localizadas na parte anterior do funículo lateral, e terminam fazendo sinapse axodendrítica ou axossomática com interneurônios de tamanhos variados das lâminas VII e IX de Rexed, através dos quais influenciam os motoneurônios medulares. Embora predominantemente ipsilateral, esse trato apresenta um significativo contingente cruzado^(192,206,209).

Evidência favorável à participação desse trato no TIH foi provida por um estudo feito em gatos descerebrados não paralisados com galamina, nos quais variados tipos de secção medular foram realizados. Observou-se, inicialmente, que a secção

completa da medula torácica abolia o tremor das patas traseiras. A hemissecção medular, por outro lado, só paralisava o tremor temporariamente, reaparecendo após 30 a 60 minutos do lado da medula intacta e após 2 a 3 horas do lado da medula lesada, ambos os lados apresentando freqüência idêntica. Finalmente, verificou-se que a secção bilateral da metade dorsal da medula espinhal não afetava o tremor⁽²³⁴⁾. Esses achados, em conjunto, sugerem que os impulsos tremogênicos atingem os motoneurônios medulares através de vias descendentes bilaterais cursando pela metade ventral da medula espinhal⁽²³⁴⁾. Tal hipótese, obviamente, exclui a possibilidade de participação dos tratos rubroespinhal e corticoespinhal, visto que ambos trafegam pela metade dorsal da medula espinhal (parte posterior do funículo lateral) e são unilaterais (cruzados). O trato vestibuloespinhal, por sua vez, também é unilateral (direto) e caso sua participação isolada fosse relevante, a hemissecção medular deveria abolir definitivamente o tremor ipsolateral, o que não foi constatado nesse estudo⁽²³⁴⁾. Assim, o trato reticuloespinhal lateral parece ser o melhor candidato para explicar os achados experimentais obtidos.

Para concluir a construção do nosso circuito, resta-nos apenas acrescentar aos cinco componentes anteriormente definidos, os dois recentemente estabelecidos: os interneurônios localizados nas lâminas VII e IX de Rexed, local de terminação do trato reticuloespinhal bulbar, e os motoneurônios medulares (Anexo 1).

Sumarizando: a atividade oscilatória gerada no *striatum* posterior inibe (GABA) o GPe, o qual, inibido, não mais pode inibir (GABA) o NST, que se torna hiperativo. O NST envia projeções excitatórias (GLU) para o NPP, que, excitado, estimula (ACh) o NRGC. Desse núcleo parte o trato reticuloespinhal bulbar, que exerce efeito inibitório sobre interneurônios medulares das lâminas VII e IX de Rexed. Tais interneurônios devem ser inibitórios para os motoneurônios medulares. Inibidos pelas terminações reticuloespinhais, eles deixam de inibir os motoneurônios, os quais, por sua vez, ficam livres para excitar os músculos, cuja atividade se manifestaria sob a forma de tremor (Anexo 1).

Ademais, colaterais das projeções colinérgicas descendentes do NPPc para os núcleos profundos do cerebelo poderiam ativar o circuito dentoneorrubroolivocerebelar, que tem tendência para reverberar⁽¹⁹⁵⁾, o que poderia explicar os achados sugestivos de disfunção do sistema olivocerebelar no TE humano.

Não é nossa intenção contestar a hipótese da disfunção olivocerebelar do TIH em animais, a qual consideramos muito bem estruturada. Cremos, de fato, que os dois circuitos podem atuar em paralelo, tendo como ponto de convergência o NRGC.

5.8 Putamenotomia posterior dorsal estereotáxica: estaria indicada no homem?

Mencionamos, anteriormente, que a lesão neurotóxica do *striatum* posterior é utilizada como modelo experimental da doença de Huntington e que na forma clássica dessa doença no homem, os estudos histopatológicos revelam pronunciada degeneração celular no caudado e putâmen, mas, sobretudo, na região posterior deste⁽³³¹⁾. Assim, temor de complicações dessa natureza, especialmente de movimentos involuntários coreiformes, dentre outros, seria plenamente justificável caso a putamenotomia posterior dorsal viesse a ser empregada para o tratamento do TE. No entanto, devemos nos lembrar que, a despeito de lesões isquêmicas ou hemorrágicas do tálamo e globo pálido constituírem freqüentes causas de distonia secundária e de lesões similares do NST comumente induzirem hemibalismo, esses núcleos vêm sendo utilizados como alvos de cirurgia estereotáxica para o tratamento de uma diversidade de desordens de movimento já há vários anos. Felizmente, verificou-se que complicações como as discinesias citadas são incomuns após esses procedimentos⁽¹²⁵⁾. Mesmo o temido hemibalismo só ocorre em cerca de 10% dos pacientes submetidos à lesão do NST e, ainda assim, é freqüentemente autolimitado^(304,305,341,343,344). Esses fatos nos dizem que a resposta dos gânglios da base às lesões que lhes são infligidas é grandemente dependente de seu *status* pré-lesão, isto é, íntegro, normal ou disfuncionante, doente: discinesias são mais freqüentes quando previamente íntegro e raras quando previamente disfuncionante. Além disso, demonstrou-se em primatas não humanos que a lesão putamenal só facilitava a discinesia induzida pela apomorfina quando sua dimensão excedia 25% da extensão total do *striatum*. Finalmente, discinesia não foi relatada em nenhum dos 11 pacientes (DP, 2; doença de Huntington, 1; esclerose múltipla, 1; tremor pós traumático, 2; distonia bilateral, 1; e coreoatetose, 4) submetidos à putamenotomia para o tratamento de variadas desordens do movimento registrados na literatura⁽¹⁰⁻¹²⁾. Cumpre salientar os alvos utilizados por esses autores: um deles ressecou o 1/3 anterior do putâmen e do pálido, os 2/3 anteriores da cabeça do caudado e procedeu à interrupção das fibras dos 3/4 anteriores da perna anterior da cápsula interna^(10,11); o

outro utilizou como alvo estereotáxico um ponto do putâmen com as seguintes coordenadas: 20% da linha CA-CP posterior à CA, 5mm inferior à linha CA-CP e 25mm lateral à linha média e realizou lesão nesse ponto, 5 e 10mm acima.

Assim, a putamenotomia posterior estereotáxica parece-nos um procedimento seguro. Ademais, sua maior distância do joelho da cápsula interna e de outras estruturas nobres, comparada à dos demais alvos correntemente em uso para o tratamento do TE (Vim/VOp, NST e zona incerta), torna a possibilidade de complicações motoras, sensitivas, cerebelares e da fala ainda mais remota.

Considerando-se o completo alívio do tremor experimentado pela nossa paciente-índice e a significativa melhora observada em nossos animais, ainda mais importante que o provável baixo risco relacionado a esse procedimento, é o resultado a ser obtido, que antevemos, bastante promissor.

Finalmente, alguns fatos nos sugerem que a putamenotomia posterior dorsal possa ter efeito bilateral.

À época da isquemia putamenal, nossa paciente-índice só apresentava tremor postural distal na mão direita. Atualmente, já há mais de 12 anos do quadro ictal e sem fazer uso de qualquer droga tremolítica, a paciente não só se apresenta livre do tremor prévio, como também não manifesta novo tremor em nenhum outro segmento corporal⁽⁸⁾. Sabe-se que a instalação do TE é insidiosa e que, uma vez presente, tende a progredir gradualmente em um ritmo variável⁽³⁾. A progressão dessa desordem pode ser definida como um aumento na amplitude do tremor e sua extensão para áreas do corpo previamente não afetadas^(5,61). Foi exatamente a completa falta de progressão da desordem em nossa paciente-índice, por menor que fosse, que nos levou a supor que a putamenotomia posterior dorsal exercesse um efeito tremolítico bilateral. Com essa hipótese em mente, rastreamos a literatura em busca de informações que pudessem apoiá-la.

Na única publicação referente à putamenotomia estereotáxica que conseguimos localizar, quatro dentre nove pacientes (coreoatetose, n = 2 e tremor pós-traumático, n = 2) apresentaram melhora bilateral de suas discinesias⁽¹²⁾.

Curiosamente, no estudo ao qual já nos referimos relativo ao modelo animal de doença de Huntington, lesão unilateral do putâmen posterior foi realizada em dois

macacos, isoladamente em um e associada à lesão do caudado em outro. Após a administração sistêmica de apomorfina, ambos apresentaram discinesia nas quatro patas, a qual foi simétrica no animal com lesão isolada e assimétrica, de predomínio contralateral, naquele com lesão combinada)⁽³³¹⁾.

Também interessante foi a demonstração de incremento bilateral do consumo cerebral regional de glicose no GPe, secundariamente à estimulação elétrica unilateral do *striatum* em ratos⁽²³⁾.

Conforme já minuciosamente descrito, a estimulação elétrica unilateral do *striatum* posterior em nossos animais provocou resposta motora axial e nas quatro patas. É possível que a ativação bilateral do GPe acima citada⁽²³⁾ seja o substrato requerido para justificar nossos achados. Outra explicação é a representação motora bilateral no território sensório-motor de cada *striatum*.

As mais importantes aferências estriatais são oriundas do córtex cerebral, as quais são excitatórias (GLUérgicas). As áreas corticais somestésica, motora, pré-motora e motora suplementar emitem eferências para o putâmen retrocomissural. A maior parte das fibras corticoestriatais apresenta projeção bilateral, embora predominantemente ipsolateral. As fibras de projeção contralateral cruzam a linha média pelo corpo caloso, atingindo o putâmen via cápsula interna⁽¹⁹²⁾. Deve-se salientar, no entanto, que, embora nos animais inferiores as fibras oriundas do córtex somestésico apresentem projeção bilateral^(310,311), estudos mais recentes demonstram que, nos primatas não humanos^(312,313) e humanos⁽¹⁴⁻¹⁷⁾, elas apresentam projeção exclusivamente ipsolateral.

Em consonância com os dados anatômicos, os estudos humanos com RMf demonstraram a ativação putamenal retrocomissural bilateral à execução de tarefas motoras simples, embora a ativação contralateral se mostrasse superior e mais freqüente que a ipsolateral⁽¹⁴⁻¹⁷⁾. Outras informações importantes derivaram desses estudos: a. A ativação putamenal ipsolateral foi maior para os dígitos não dominantes que para os dominantes⁽¹⁷⁾; b. No putâmen esquerdo, a ativação ipsolateral dos dígitos tendia a ser mais anterior que a contralateral, enquanto no putâmen direito as áreas ipso e contralateral de ativação tendiam a se sobrepor⁽¹⁷⁾; e c. Verificou-se uma dominância do *striatum* esquerdo, independente do lado usado na tarefa motora ou quando ambos os lados eram usados simultaneamente⁽¹⁵⁾.

Para finalizar, devemos nos lembrar que, nos pacientes com DP, a lesão ou estimulação unilateral do GPi, cujas principais aferências são provenientes do *striatum*, proporcionam alívio bilateral das discinesias induzidas pela L-dopa e da bradicinesia, conquanto a melhora ipsolateral não seja permanente⁽³⁵¹⁾.

Em conclusão, parece de fato possível que a putamenotomia posterior dorsal unilateral promova alívio bilateral do TE.

6. CONCLUSÕES

As seguintes conclusões foram derivadas desta pesquisa:

6.1 21/22 animais do grupo experimental GE), comparados a 2/9 do grupo controle cirúrgico (GCC) e 1/10 do grupo controle farmacológico (GCF), apresentaram assimetria do tremor apendicular induzido pela harmalina após a estriatotomia posterior unilateral. A redução do tremor se manifestou ipsolateralmente ao lado operado em todos os casos. Essas diferenças foram estatisticamente significantes. A redução média do tremor variou de 20.8 a 66.6% ($43.70\% \pm 14.22$), tendo sido significativamente maior nas patas dianteiras ($52.80\% \pm 18.43$) que traseiras ($34.70\% \pm 21.74$). Embora não tenha atingido nível de significância estatística, a redução do tremor nas patas dianteiras foi superior com a estriatotomia direita ($59.71\% \pm 15.45$) que esquerda ($43.50\% \pm 18.76$).

6.2 Apenas a intensidade, mas não a duração e latência, do tremor apendicular foi afetada pela cirurgia. A intensidade dos tremores axiais persistiu inalterada; já sua duração e latência foram, respectivamente, maior (significante) e menor (não significante) que nos animais do GCF. Quanto a esse pormenor, os animais do GCC comportaram-se como os do GE. Atribuímos esses resultados à quebra da barreira hematoencefálica e às alterações da farmacocinética da harmalina provocadas pela cirurgia.

6.3 Os seguintes fatores correlacionaram-se com melhores resultados:

- a. Localização da lesão na metade lateral e dorsal do *striatum* posterior.
- b. O diâmetro mínimo eficaz da lesão foi de 0.2mm; acima dessa dimensão, não se observou qualquer relação entre a percentagem de redução do tremor e os diâmetros da lesão.
- c. Animais apresentando menor “limiar de excitabilidade” para indução de resposta motora em qualquer segmento avaliado e, particularmente, na pata dianteira ipsolateral à estimulação obtiveram redução mais expressiva do tremor.
- d. À estimulação elétrica do *striatum* posterior, ausência de tremor na pata dianteira contralateral, comparada à sua presença, e tremor com maior “limiar de excitabilidade” na pata dianteira ipsolateral, comparado com tremor com menor “limiar de excitabilidade”, correlacionaram-se com reduções mais pronunciadas do tremor.

6.4 Considerando-se o *striatum* posterior como um oscilador primário (independente do complexo olivar inferior) do tremor induzido pela harmalina em ratos, propomos, apoiados por várias evidências, que a atividade oscilatória nele gerada seja transmitida para a periferia através do seguinte circuito: *striatum* posterior —● GPe —● NST → NPP → NRGC (trato reticuloespinal lateral) —● interneurônio inibitório medular —● motoneurônio inferior → músculo (—● = inibição; → = excitação; NST = núcleo subtalâmico; NPP = núcleo pedunculopontino; e NRGC = núcleo reticular gigantocelular). Ver anexo 1.

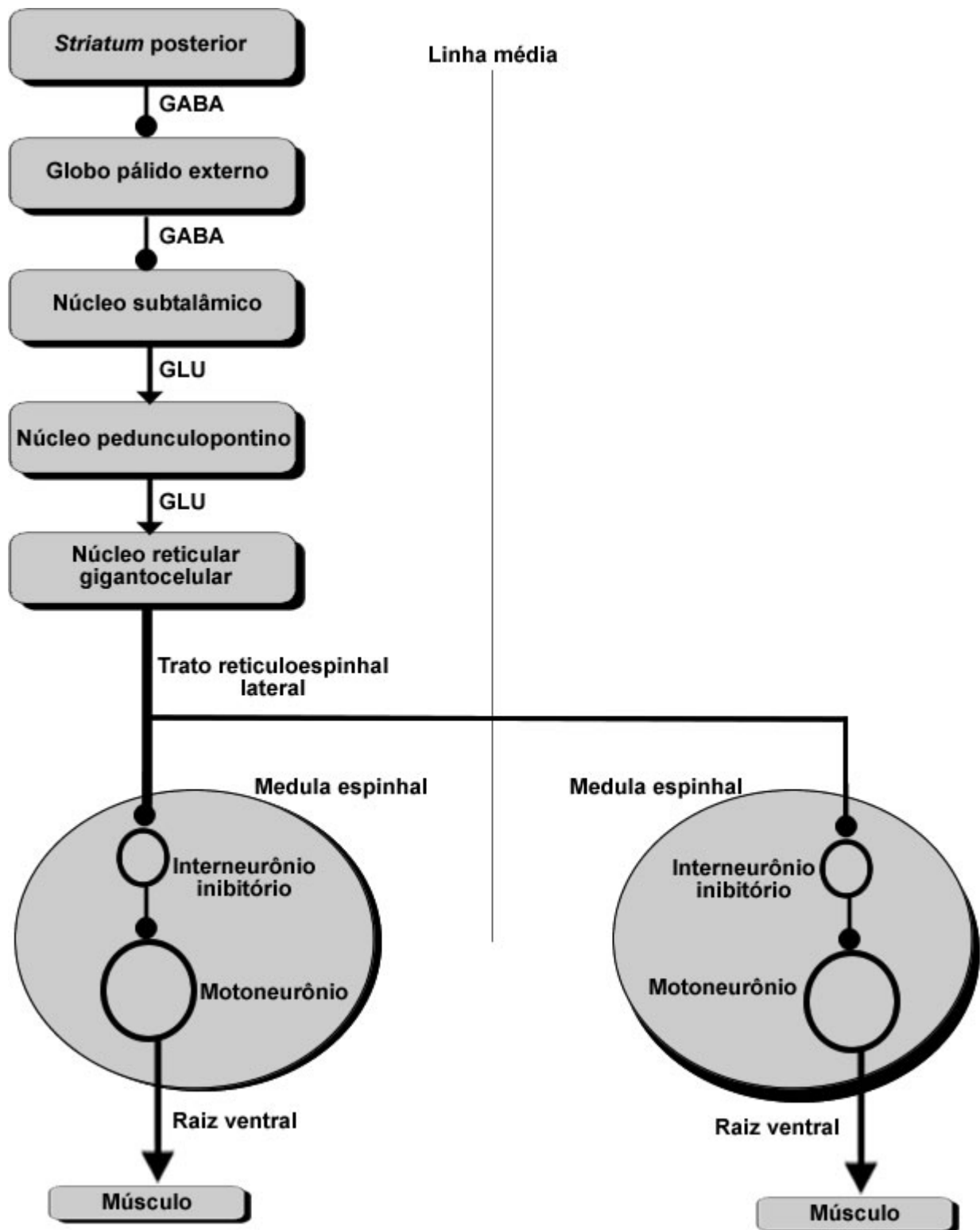
6.5 Considerando o elevado índice de concordância (39/41 animais = 95.5%) quanto à definição da simetria/assimetria do tremor apendicular, conforme avaliação feita por um observador independente e pelo pesquisador principal e uma colaboradora, concluímos pela eficácia do método de análise clínica do tremor apendicular por nós desenvolvido com essa finalidade.

6.6 A estimulação elétrica do *striatum* posterior com quatro diferentes intensidades de corrente (0.2, 0.5, 1.0 e 2.0mA) evocou respostas motoras bem específicas e distintas nos seis segmentos analisados, quais sejam: adução da pata dianteira ipsolateral; abdução da pata dianteira contralateral; flexão da pata traseira ipsolateral; extensão ou abdução da pata traseira contralateral; rotação do tronco (geralmente contralateral) e adoção da posição quadrúpede; e elevação e rotação da cauda. As respostas apendiculares, acreditamos, compreendem “fragmentos” da resposta maior e conhecida à estimulação estriatal, a contraversão do tronco. Muito curiosa foi a indução de tremor à estimulação, também não descrita anteriormente, com características similares ao tremor essencial. Foi observado em 20/21 animais na pata dianteira ipsolateral e em 7/21 animais na pata dianteira contralateral, parecendo ser uma resposta específica do *striatum* posterior.

6.7 Baseando-nos nas respostas motoras observadas, no “limiar de excitabilidade” para sua obtenção e na correlação entre a localização da lesão e a percentagem de redução do tremor nas diferentes patas, sugerimos uma organização somatotópica do *striatum* que muito acrescenta àquela já conhecida: patas dianteiras (muito provavelmente superpostas), posteriores e ventrais; tronco e cauda, anteriores; e patas traseiras, em posição intermediária entre as duas anteriores, anterior e dorsalmente às patas dianteiras, situando-se a pata contralateral posteriormente à ipsolateral.

7 ANEXOS

Anexo 1 – Circuito hipotético do tremor induzido pela harmalina mediado pela ativação do *striatum* posterior.



Anexo 1 – Circuito hipotético do tremor induzido pela harmalina mediado pela ativação do *striatum* posterior, conforme modelo proposto pelos autores.

Legenda:

GLU = glutamato

GABA = ácido gama-aminobutírico

8 REFERÊNCIAS

1. Deuschl G, Krack P. Tremors: differential diagnosis, neurophysiology, and pharmacology. In: Jankovic J, Tolosa E (eds). *Parkinson's disease and movement disorders*. 3a ed. Philadelphia: Williams&Wilkins; 1998. p.419-52.
2. Deuschl G, Koller WC. Introduction. *Neurology* 2000;54 (suppl 4):S1.
3. Elble RJ. Diagnostic criteria for essential tremor and differential diagnosis. *Neurology* 2000;54 (Suppl 4):S2-S6.
4. Jankovic J, Noebels JL. Genetic mouse models of essential tremor: are they essential? *J Clin Invest* 2005;115:584-6.
5. Koller WC, Busenbark KL. Essential tremor. In Watts RL, Koller WC (eds). *Movement disorders: neurologic principles and practice*. New York: McGraw-Hill; 1997. p.365-85.
6. Findley LJ. Epidemiology and genetics of essential tremor. *Neurology* 2000;54 (Suppl 4):S8-S13.
7. Elble RJ. Motor control and movement disorders. In Jankovic J, Tolosa E (eds). *Parkinson's disease and movement disorders*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1998. p.15-45.
8. Vilela Filho O, Silva DJ, Ferraz FP. Evidence for the involvement of the basal ganglia in the genesis of essential tremor (Abstr.). *Stereotact Funct Neurosurg* 2001;77:149-50.
9. Schaltenbrand G, Bailey P. Introduction to stereotaxis with an atlas of the human brain. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 1959.
10. Meyers R. Surgical interruption of the pallidofugal fibers. Its effect on the syndrome of paralysis agitans and technical considerations in its application. *N Y State J Med* 1942;42:317-25.
11. Meyers R. The present status of surgical procedures directed against the extrapyramidal diseases. *N Y State J Med* 1942b;42:535-43.
12. Heimbürger RF. Putamenotomy as an aid to upper extremity control. *Confinia Neurol* 1975;37 (part II):16-23.
13. Vitek JL, Bakay RA, Hashimoto T, Kaneone Y, Mewes K, Zhang JY, et al. Microelectrode-guided pallidotomy: technical approach and its application in medically intractable Parkinson's disease. *J Neurosurg* 1998;88:1027-43.
14. Lehericy S, van de Moortele PF, Lobel E, Paradis AL, Vidailhet M, Frouin V, et al. Somatotopic organization of striatal activation during finger and toe movement: a 3-T functional magnetic resonance imaging study. *Ann Neurol* 1998;44:398-404.
15. Scholz VH, Flaherty AW, Kraft E, Keltner JR, Kwong KK, Chen YI, et al. Laterality, somatotopy and reproducibility of the basal ganglia and motor cortex during motor tasks. *Brain Res* 2000;879:204-15.
16. Maillard L, Ishii K, Bushara K, Waldvogel D, Sculman A, Hallet M. Mapping the basal ganglia: fMRI evidence for somatotopic representation of face, hand and foot. *Neurology* 2000;55:377-83.

17. Gerardin E, Lehericy S, Pochon JB, Tézenas du Montcel S, Mangin JF, Poupon F, et al. Foot, hand, face and eye representation in the human striatum. *Cerebral Cortex* 2003; 13:162-9.
18. Tasker RR, Organ LW, Hawrylyshyn PA. Extrapiramidal thalamus. In: Tasker RR, Organ LW, Hawrylyshyn PA (eds). *The thalamus and midbrain of man*. Springfield: Thomas; 1982. p.275-323.
19. Lenz FA, Tasker RR, Kwan HC, Schnider S, Kwong R, Murayama Y, et al. Single unit analysis of the human ventral thalamic nuclear group: correlation of thalamic "tremor cells" with the 3-6Hz component of parkinsonian tremor. *J Neurosci* 1988; 8:754-64.
20. Pycock CJ. Turning behaviour in animals. *Neurosci* 1980;5:461-514.
21. Lee LA, Crossman AR, Slater P. The neurological basis of striatly induced head-turning in the rat. *Neurosci* 1980;5:73-9.
22. Ohno T, Tsubokawa H. Regional differences in the cat caudate nucleus as to the effectiveness in inducing contraversiva head-turning by electrical stimulation. *Neurosci Res* 1987;4:497-516.
23. Aiko Y, Hosokawa S, Shima F, Kato M, Kitamura K. Alterations in local cerebral glucose utilization during electrical stimulation of the striatum and globus pallidus in rats. *Brain Res* 1988;442:43-52.
24. Kelland MD, Asdourian D, Kelland DZ. Inhibition and excitation of neck and shoulder muscles during unilateral electrical stimulation of the rat neostriatum. *Behav Brain Res* 1988;30:1-13.
25. Cadet JL, Zhu SM. The intrastriatal 6-hydroxydopamine model of hemiparkinsonism: quantitative receptor autoradiographic evidence of correlation between circling behavior and presynaptic as well as postsynaptic nigrostriatal markers in the rat. *Brain Res* 1992;595:316-26.
26. Burbaud P, Gross C, Benazzouz A, Coussemaq M, Bioulac B. Reduction of apomorphine-induced rotational behaviour by subthalamic lesion in 6-OHDA lesioned rats is associated with a normalization of firing rate and discharge pattern of pars reticulata neurons. *Exp Brain Res* 1995;105:48-58.
27. Alexander GE, DeLong MR. Microstimulation of the primate neostriatum. I. Physiological properties of striatal microexcitable zones. *J Neurophysiol* 1985;53:1401-16.
28. Alexander GE, DeLong MR. Microstimulation of the primate neostriatum. II. Somatotopic organization of striatal microexcitable zones and their relation to neuronal responses properties. *J Neurophysiol* 1985;53:1417-30.
29. Cho J, West MO. Distributions of single neurons related to body parts in the lateral striatum of the rat. *Brain Res* 1997;756:241-6.
30. West MO, Carelli RM, Pomerantz M, Cohen SM, Gardner JP, Chapin JK, et al. A region in the dorsolateral striatum of the rat exhibiting single-unit correlations with specific locomotor limb movements. *J Neurophysiol* 1990;64:1233-46.
31. Carelli RM, West MO. Representation of the body by single neurons in the dorsolateral striatum of the awake, unrestrained rat. *J Comp Neurol* 1991; 309:231-49.

32. Dill RE, Nickey WM Jr, Little MD. Dyskinesia in rats following chemical stimulation of the neostriatum. *Tex Rep Biol Med* 1968;26:101-6.
33. Murphey DL, Dill RE. Dentatectomy: absence of effects on dyskinesias arising from chemical stimulation of the striatum in rats. *Experientia* 1972;28:37-8.
34. Slater P, Dickinson SL. Effects of lesioning basal ganglia nuclei and output pathways on tremorine-induced tremor in rats. *J Neurol Sci* 1982;57:235-47.
35. Cox B, Potkonjak D. An investigation of the tremorigenic actions of harmine in the rat. *Eur J Pharmacol* 1971;16:39-45.
36. Lamarre Y, De Montigny C, Dumont M, Weiss M. Harmaline-induced rhythmic activity of cerebellar and lower brain stem neurons. *Brain Res* 1971;32:246-50.
37. Tasker RR, Sogabe K. A rat model for parkinsonian rest tremor. *Trans Am Neurol Assoc* 1973;98: 240-1.
38. Kelly DM, Naylor Rj. Mechanisms of tremor induction by harmine. *Eur J Pharmacol* 1974;27:14-24.
39. Kelly DM, Naylor RJ. The importance of extrapyramidal function for the induction and antagonism of harmine tremor. *Eur J Pharmacol* 1975;32:76-86.
40. Kelly DM, Naylor RJ. An intracerebral injection study on the role of striatal dopamine and 5-hydroxytryptamine in the production of tremor by harmine. *Neuropharmacology* 1976;15:303-8.
41. Yamazaki M, Tanaka C, Takaori S. Significance of central noradrenergic system on harmaline induced tremor. *Pharmacol Biochem Behav* 1979;10:421-7.
42. De Montigny C, Lamarre Y. Rhythmic activity induced by harmaline in the olivo-cerebello-bulbar system of the cat. *Brain Res* 1973;53:81-95.
43. Llinas R, Volkind RA. The olivo-cerebellar system: functional properties as revealed by harmaline-induced tremor. *Exp Brain Res* 1973;18:69-87.
44. Lamarre Y. Tremorigenic mechanisms in primates. In Meldrum BS, Marsden CD (eds). *Advances in Neurology*; New York: Raven Press; 1975. p.23-34.
45. Lamarre Y. Animal models of physiological, essential and parkinsonian-like tremors. In Findley LJ, Capildeo R (eds). *Movement disorders: tremor*. London: Macmillan; 1984. p.183-94.
46. Wilms H, Sievers J, Deuschl G. Animal models of tremor. *Mov Disord* 1999;14:557-71.
47. Deuschl G, Elble RJ. The pathophysiology of essential tremor. *Neurology* 2000;54 (Suppl 4):S14-S20.
48. Lorden JF, Stratton SE, Mays LE, Oltmans GA. Purkinje cell activity in rats following chronic treatment with harmaline. *Neuroscience* 1988;27:465-72.
49. Lutes J, Lorden JF, Beales M, Oltmans GA. Tolerance to the tremorigenic effects of harmaline: evidence for altered olivo-cerebellar function. *Neuropharmacology* 1988;27:849-55.
50. Stratton SE, Lorden JF. Effect of harmaline on cells of the inferior olive in the absence of tremor: differential response of genetically dystonic and harmaline-tolerant rats. *Neuroscience* 1991;41:543-9.

51. Wang G, Fowler SC. Concurrent quantification of tremor and depression of locomotor activity induced in rats by harmaline and physostigmine. *Psychopharmacology (Berl)* 2001;158:273-80.
52. Kumar A, Calne DB. Approach to the patient with a movement disorder and overview of movement disorders. In Watts RL, Koller WC (eds). *Movement disorders: neurologic principles and practice*. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2004. p.3-15.
53. Adams RD, Victor M. Tremor, myoclonus, spasms, and tics. In: Adams RD, Victor M (eds). *Principles of neurology*. 5th ed. New York: McGraw-Hill; 1997. p.83-98.
54. Deuschl G, Bain P, Brin M. Consensus statement of the Movement Disorder Society on Tremor. Ad Hoc Scientific Committee. *Mov Disord* 1998;13 (Suppl 3):2-23.
55. Rottenberg DA. Why Rome trembles? "È avanti a lui tremava tutta Roma!" (Tosca, Act II). *Neurology* 2003;60:1232-3.
56. Louis ED. Etiology of essential tremor: should we be searching for environmental causes? *Mov Disord* 2001;16:822-9.
57. Brin MF, Koller W. Epidemiology and genetics of essential tremor. *Mov disord* 1998;13(Suppl 3):55-63.
58. Lou JS, Jankovic J. Essential tremor: clinical correlates in 350 patients. *Neurology* 1991;41:234-8.
59. Findley LJ, Koller WC. Essential tremor: a review. *Neurology* 1987;37:1194-7.
60. Bain P, Brin M, Deuschl G, Elble R, Jankovic J, Findley L, et al. Criteria for the diagnosis of essential tremor. *Neurology* 2000;54 (Suppl 4):S7
61. Cersosimo MG, Koller WC. Essential tremor. In Watts RL, Koller WC (eds). *Movement disorders: neurologic principles and practice*. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2004. p.431-58.
62. Elble RJ, Higgins C, Hughes L. Longitudinal study of essential tremor. *Neurology* 1992;42:441-3.
63. Cohen O, Pullman S, Jurewicz E, Watner D, Louis ED. Rest tremor in patients with essential tremor: prevalence, clinical correlates, and electrophysiologic characteristics. *Arch Neurol* 2003;60:405-10.
64. Jankovic J. Essential tremor clinical characteristics. *Neurology* 2000;54 (Suppl 4):S21-S25.
65. Gulcher JR, Jonsson P, Kong A, Kristjansson K, Frigge ML, Karason A, et al. Mapping of a familial essential tremor gene, FET1, to chromosome 3q13. *Nat Genet* 1997;17:84-7.
66. Higgins JJ, Pho LT, Nee LE. A gene (ETM) for essential tremor maps to chromosome 2p22-p25. *Mov Disord* 1997;12:859-64.
67. Farrer M, Gwinn-Hardy K, Muenter M, DeVrieze FW, Crook R, Perez-Tur J, et al. A chromosome 4p haplotype segregating with Parkinson's disease and postural tremor. *Hum Mol Genet* 1999; 8:81-5.
68. Rajput AH, Rozdilsky B, Ang L, Rajput A. Clinicopathologic observations in essential tremor: report of six cases. *Neurology* 1991;41:1422-4.

69. Elble RJ. The role of aging in the clinical expression of essential tremor. *Exp Gerontol* 1995;30:337-47.
70. Boockvar JA, Telfeian A, Baltuch GH, Skolnick B, Simuni T, Stern M, et al. Long-term deep brain stimulation in a patient with essential tremor: clinical response and postmortem correlation with stimulator termination sites in ventral thalamus. Case report. *J Neurosurg* 2000;93:140-4.
71. Guan XM, Peroutka SJ. Basic mechanisms of action of drugs used in the treatment of essential tremor. *Clin Neuropharmacol* 1990;13:210-23.
72. Pahwa R, Lyons KE. Mirtazapine in essential tremor: a double-blind, placebo-controlled pilot study. *Mov Disord* 2003;18:584-7.
73. Findley LJ. The pharmacology of essential tremor. In Marsden CD, Fahn S (eds). *Movement disorders*. London: Butterworths; 1987. p.438-58.
74. Mally J, Stone TW. The effect of theophylline on essential tremor: the possible role of GABA. *Pharmacol Biochem Behav* 1991;39:345-9.
75. Louis ED. A new twist for stopping the shakes? Revisiting GABAergic therapy for essential tremor. *Arch Neurol* 1999;56:807-8.
76. Koller WC, Hristova A, Brin M. Pharmacologic treatment of essential tremor. *Neurology* 2000;54 (Suppl 4):S30-S38.
77. Wasielewski PG, Burns JM, Koller WC. Pharmacologic treatment of tremor. *Mov Disord* 1998;13 (Suppl 3):90-100.
78. Marshall V, Grosset DG. Role of dopamine transporter imaging in the diagnosis of atypical tremor disorders. *Mov Disord* 2003;18 (Suppl 7):S22-7.
79. Asenbaum S, Pirker W, Angelberger P, Bencsits G, Pruckmayer M, Brucke T. [123I] beta-CIT and SPECT in essential tremor and Parkinson's disease. *J Neural Transm* 1998;105:1213-28.
80. Lee MS, Kim YD, Im JH, Kim HJ, Rinne JO, Bhatia KP. 123I-IPT brain SPECT study in essential tremor and Parkinson's disease. *Neurology* 1999;52:1422-6.
81. Benamer TS, Patterson J, Grosset DG, Booij J, de Bruin K, van Royen E, et al. Accurate differentiation of parkinsonism and essential tremor using visual assessment of [123I]-FP-CIT SPECT imaging: the [123I]-FP-CIT study group. *Mov Disord* 2000;15:503-10.
82. Boecker H, Brooks Dj. Functional imaging of tremor. *Mov Disord* 1998;13 (Suppl 3):64-72.
83. Antonini A, Moresco RM, Gobbo C, De Notaris R, Panzacchi A, Barone P, et al. The status of dopamine nerve terminals in Parkinson's disease and essential tremor: a PET study with the tracer [11-C]FE-CIT. *Neurol Sci* 2001;22:47-8.
84. Bohnen NI, Frey KA. The role of positron emission tomography imaging in movement disorders. *Neuroimaging Clin N Am* 2003;13:791-803.
85. Pakkenberg H, Pakkenberg B. Clozapine in the treatment of tremor. *Acta Neurol Scand* 1986;73:295-7.
86. McCarthy RH. Clozapine reduces essential tremor independent of its antipsychotic effect: a case report. *J Clin Psychopharmacol* 1994;14:212-3.

87. Ceravolo R, Salvetti S, Piccini P, Lucetti C, Gambaccini G, Bonuccelli U. Acute and chronic effects of clozapine in essential tremor. *Mov Disord* 1999;14:468-72.
88. Yetimalar Y, Irtman G, Gurgor N, Basoglu M. Olanzapine efficacy in the treatment of essential tremor. *Eur J Neurol* 2003;10:79-82.
89. Maren TH. The general physiology of reactions catalyzed by carbonic anhydrase and their inhibition by sulfonamides. *Ann N Y Acad Sci* 1984;429:568-79.
90. Muentner MD, Daube JR, Caviness JN, Miller PM. Treatment of essential tremor with methazolamide. *Mayo Clin Proc* 1991;66:991-7.
91. Busenbark K, Pahwa R, Hubble J, Hopfensperger K, Koller W, Pogrebra K. Double-blind controlled study of methazolamide in the treatment of essential tremor. *Neurology* 1993;43:1045-7.
92. Busenbark K, Ramig L, Dromey C, Koller WC. Methazolamide for essential voice tremor. *Neurology*. 1996;47:1331-2.
93. Busenbark K, Pahwa R, Hubble J, Koller W. The effect of acetazolamide on essential tremor: an open-label trial. *Neurology* 1992;42:1394-5.
94. Gunal DI, Afsar N, Bekiroglu N, Aktan S. New alternative agents in essential tremor therapy: double-blind placebo-controlled study of alprazolam and acetazolamide. *Neurol Sci* 2000;21:315-7.
95. Topaktas S, Onur R, Dalkara T. Calcium channel blockers and essential tremor. *Eur Neurol* 1987;27:114-9.
96. Biary N, Bahou Y, Sofi MA, Thomas W, al Deeb SM. The effect of nimodipine on essential tremor. *Neurology* 1995;45:1523-5.
97. Garcia Ruiz PJ, Garcia de Yebenes Prous J, Jimenez Jimenez J. Effect of nicardipine on essential tremor: brief report. *Clin Neuropharmacol* 1993;16:456-9.
98. Jimenez-Jimenez FJ, Garcia-Ruiz PJ, Cabrera-Valdivia F. Nicardipine versus propranolol in essential tumor. *Acta Neurol (Napoli)* 1994;16:184-8.
99. Biary N, al Deeb SM, Langenberg P. The effect of flunarizine on essential tremor. *Neurology* 1991;41(2 (Pt 1)):311-2.
100. Biary N, al Deeb SM, Bahou Y. Long-term therapy of essential tremor with flunarizine. *Eur Neurol* 1995;35:217-9.
101. Curran T, Lang AE. Flunarizine in essential tremor. *Clin Neuropharmacol* 1993;16:460-3.
102. Sasso E, Perucca E, Calzetti S. Double-blind comparison of primidone and phenobarbital in essential tremor. *Neurology* 1988;38:808-10.
103. Macdonald RL, McLean MJ. Anticonvulsant drugs: mechanisms of action. *Adv Neurol* 1986;44:713-36.
104. Serrano-Duenas M. Use of primidone in low doses (250 mg/day) versus high doses (750 mg/day) in the management of essential tremor. Double-blind comparative study with one-year follow-up. *Parkinsonism Relat Disord* 2003;10:29-33.
105. Lee RG. The pathophysiology of essential tremor. In Marsden CD, Fahn S (eds). *Movement disorders 2*. London: Butterworths; 1987. p.423-37.

106. Boecker H, Wills AJ, Ceballos-Baumann A, Samuel M, Thompson PD, Findley LJ, Brooks DJ. The effect of ethanol on alcohol-responsive essential tremor: a positron emission tomography study. *Ann Neurol* 1996;39:650-8.
107. Huber SJ, Paulson GW. Efficacy of alprazolam for essential tremor. *Neurology* 1988;38:241-3.
108. Ondo W, Hunter C, Vuong KD, Schwartz K, Jankovic J. Gabapentin for essential tremor: a multiple-dose, double-blind, placebo-controlled trial. *Mov Disord* 2000;15:678-82.
109. Lopez del Val LJ, Santos S. Gabapentina en el tratamiento del temblor. *Rev Neurol* 2003;36:322-6.
110. Gironell A, Kulisevsky J, Barbanj M, Lopez-Villegas D, Hernandez G, Pascual-Sedano B. A randomized placebo-controlled comparative trial of gabapentin and propranolol in essential tremor. *Arch Neurol* 1999;56:475-80.
111. Pahwa R, Lyons K, Hubble JP, Busenbark K, Rienenrth JD, Pahwa A, et al. Double-blind controlled trial of gabapentin in essential tremor. *Mov Disord* 1998;13:465-7.
112. Connor GS. A double-blind placebo-controlled trial of topiramate treatment for essential tremor. *Neurology* 2002;59:132-4.
113. Gatto EM, Roca MC, Raina G, Micheli F. Low doses of topiramate are effective in essential tremor: a report of three cases. *Clin Neuropharmacol* 2003;26:294-6.
114. Ondo WG, Jankovic J, Stacy MA, Elble RJ, Pahwa R, Connor GS, et al. Topiramate in Essential Tremor: A Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Neurology* 2004;63:1546.
115. Mondrup K, Dupont E, Pedersen E. The effect of the GABA-agonist, progabide, on benign essential tremor. A controlled clinical trial. *Acta Neurol Scand* 1983;68:248-52.
116. Koller WC, Rubino F, Gupta S. Pharmacologic probe with progabide of GABA mechanisms in essential tremor. *Arch Neurol* 1987;44:905-6.
117. Mally J, Stone TW. Efficacy of an adenosine antagonist, theophylline, in essential tremor: comparison with placebo and propranolol. *J Neurol Sci* 1995;132:129-32.
118. Mally J, Stone TW. Potential role of adenosine antagonist therapy in pathological tremor disorders. *Pharmacol Ther* 1996;72:243-50.
119. Pahwa R, Busenbark K, Swanson-Hyland EF, Dubinsky RM, Hubble JP, Gray C, et al. Botulinum toxin treatment of essential head tremor. *Neurology* 1995;45:822-4.
120. Brin MF, Lyons KE, Doucette J, Adler CH, Caviness JN, Comella CL, et al. A randomized, double masked, controlled trial of botulinum toxin type A in essential hand tremor. *Neurology* 2001;56:1523-8.
121. Pahwa R, Lyons K, Koller WC. Surgical treatment of essential tremor. *Neurology* 2000;54 (Suppl 4):S39-44.
122. Lyons KE, Pahwa R. Deep brain stimulation and essential tremor. *J Clin Neurophysiol* 2004;21:2-5.
123. Guiot G, Hardy J, Albe-Fessard D. Délimitation précise des structures sous-corticales et identification des noyaux thalamiques chez l'homme par l'électrophysiologie stéréotaxique. *Neurochirurgia* 1962;5:1-18.

124. Carvalho GTC. Talamotomia na doença de Parkinson. Bases anátomo-fisiológicas [dissertação de mestrado]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 1995.
125. Vilela Filho O, Silva DJ. Doença de Parkinson: tratamento cirúrgico atual. *Neurocirurgia Contemporânea Brasileira* 2000;3:1-8.
126. Tasker RR, Lenz F, Yamashiro K, Gorecki J, Hirayama T, Dostrovsky JO. Microelectrode techniques in localization of stereotactic targets. *Neurol Res* 1987;9:105-12.
127. Tasker RR, Yamashiro K, Lenz F, Dostrovsky JO. Thalamotomy for Parkinson's disease: microelectrode technique. In: Lunsford LD (ed). *Modern stereotactic neurosurgery*. Boston: Martinus Nijhoff Publishing; 1988. p.297-314.
128. Hua SE, Lenz FA, Zirh TA, Reich SG, Dougherty PM. Thalamic neuronal activity correlated with essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:273-6.
129. Cooper IS. Heredofamilial tremor abolition by chemothalamectomy. *Arch Neurol* 1962;7:129-31.
130. Pahwa R, Lyons KE, Wilkinson SB, Troster AI, Overman J, Kieltyka J, et al. Comparison of thalamotomy to deep brain stimulation of the thalamus in essential tremor. *Mov Disord* 2001;16:140-3.
131. ShaHzadi S, Tasker RR, Lozano A. Thalamotomy for essential and cerebellar tremor. *Stereotact Funct Neurosurg* 1995;65:11-7.
132. Mohadjer M, Goerke H, Milios E, Etou A, Mundinger F. Long-term results of stereotaxy in the treatment of essential tremor. *Stereotact Funct Neurosurg* 1990;54-55:125-9.
133. Nagaseki Y, Shibazaki T, Hirai T, Kawashima Y, Hirato M, Wada H, et al. Long-term follow-up results of selective VIM-thalamotomy. *J Neurosurg* 1986;65:296-302.
134. Jankovic J, Cardoso F, Grossman RG, Hamilton WJ. Outcome after stereotactic thalamotomy for parkinsonian, essential, and other types of tremor. *Neurosurgery* 1995;37:680-7.
135. Goldman MS, Ahlskog E, Kelly PJ. The symptomatic and functional outcome of stereotactic thalamotomy for medically intractable essential tremor. *J Neurosurg* 1992;76:924-8.
136. Zihl A, Reich SG, Dougherty PM, Lenz FA. Stereotactic thalamotomy in the treatment of essential tremor of the upper extremity: reassessment including a blinded measure of outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66:772-5.
137. Speelman JD, Schuurman PR, de Bie RM, Bosch DA. Thalamic surgery and tremor. *Mov Disord* 1998;13(Suppl 3):103-6.
138. Koller WC, Lyons KE, Wilkinson SB, Troster AI, Pahwa R. Long-term safety and efficacy of unilateral deep brain stimulation of the thalamus in essential tremor. *Mov Disord* 2001;16:464-8.
139. Taha JM, Janszen MA, Favre J. Thalamic deep brain stimulation for the treatment of head, voice, and bilateral limb tremor. *J Neurosurg* 1999;91:68-72.
140. Racette BA, Rich KM, Randle J, Mink JW. Ipsilateral thalamic stimulation after thalamotomy for essential tremor. A case report. *Stereotact Funct Neurosurg* 2000;75:155-9.

141. Laitinen L. Stereotaxic treatment of hereditary tremor. *Acta Neurol Scand* 1965;41:74-9.
142. Blacker HM, Bertrand C, Martinez N, Hardy J, Molina-Negro P. Hypotonia accompanying the neurosurgical relief of essential tremor. *J Nerv Ment Dis* 1968;147:49-55.
143. Bertrand C, Hardy J, Molina-Negro P, Martinez SN. Tremor of attitude. *Confin Neurol* 1969;31:37-41.
144. Van Manen J. Stereotaxic operations in cases of hereditary and intention tremor. *Acta Neurochir (Wien)* 1974;(Suppl 21):49-55.
145. Ohye C, Hirai T, Miyazaki M, Shibazaki T, Nakajima H. Vim thalamotomy for the treatment of various kinds of tremor. *Appl Neurophysiol* 1982;45:275-80.
146. Ohye C, Shibazaki T, Sato S. Gamma knife thalamotomy for movement disorders: evaluation of the thalamic lesion and clinical results. *J Neurosurg* 2005;102 Suppl:234-40.
147. Niranjana A, Kondziolka D, Baser S, Heyman R, Lunsford LD. Functional outcomes after gamma knife thalamotomy for essential tremor and MS-related tremor. *Neurology* 2000;55:443-6.
148. Kumar R, Lozano AM, Sime E, Lang AE. Long-term follow-up of thalamic deep brain stimulation for essential and parkinsonian tremor. *Neurology* 2003;61:1601-4.
149. Brodkey JA; Tasker RR, Hamani C, McAndrews MP, Dostrovsky JO, Lozano AM. Tremor cells in the human thalamus: differences among neurological disorders. *J Neurosurg* 2004;101:43-7.
150. Lee BH, Lee KH, Chung SS, Chang JW. Neurophysiological identification and characterization of thalamic neurons with single unit recording in essential tremor patients. *Acta Neurochir Suppl* 2003;87:133-6.
151. Tasker RR. Deep brain stimulation is preferable to thalamotomy for tremor suppression. *Surg Neurol* 1998;49:145-54.
152. Schuurman PR, Bosch A, Bossuyt PMM, Bonsel GJ, van Someren EJW, de Bie RMA, et al. A comparison of continuous thalamic stimulation and thalamotomy for suppression of severe tremor. *N Engl J Med* 2000;342:461-8.
153. Benabid AL, Pollak P, Gervason C, Hoffman D, Gao DM, Hommel M, et al. Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. *Lancet* 1991;337:403-6.
154. Berk C, Honey CR. Bilateral thalamic deep brain stimulation for the treatment of head tremor. Report of two cases. *J Neurosurg* 2002;96:615-8.
155. Hariz MI, Shamsgovara P, Johansson F, Hariz G, Fodstad H. Tolerance and tremor rebound following long-term chronic thalamic stimulation for Parkinsonian and essential tremor. *Stereotact Funct Neurosurg* 1999;72:208-18.
156. Benabid AL, Pollak P, Gao DM, Hoffman D, Limousin P, Gay E, et al. Chronic electrical stimulation of the ventralis intermedius nucleus of the thalamus as a treatment of movement disorders. *J Neurosurg* 1996;84:203-14.
157. Kondziolka D, Lee JY. Long-lasting microthalamotomy effect after temporary placement of a thalamic stimulating electrode. *Stereotact Funct Neurosurg* 2004; 82:127-30.

158. Beric A, Kelly PJ, Rezai A, Sterio D, Mogilner A, Zonenshayn M, Koppel B. Complications of deep brain stimulation surgery. *Stereotact Funct Neurosurg* 2001;77:73-8.
159. Koller W, Pahwa R, Busenbark K, Hubble J, Wilkinson S, Lang A, et al. High-frequency unilateral thalamic stimulation in the treatment of essential and parkinsonian tremor. *Ann Neurol* 1997;42:292-9.
160. Koller WC, Lyons KE, Wilkinson SB, Pahwa R. Efficacy of unilateral deep brain stimulation of the VIM nucleus of the thalamus for essential head tremor. *Mov Disord* 1999;14:847-50.
161. Limousin P, Speelman JD, Gielen F, Janssens M. Multicentre European study of thalamic stimulation in parkinsonian and essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66:289-96.
162. Dowsey-Limousin P. Postoperative management of Vim DBS for tremor. *Mov Disord* 2002;17 (Suppl 3):S208-S211.
163. Blond S, Caparros-Lefebvre D, Parker F, Assaker R, Petit H, Guiel JD, et al. Control of tremor and involuntary movement disorders by chronic stereotactic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. *J Neurosurg* 1992;77:62-8.
164. Sydow O, Thobois S, Alesch F, Speelman JD, study collaborators. Multicentre European study of thalamic stimulation in essential tremor: a six year follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74:1387-91.
165. Rehncrona S, Johnels B, Widner H, Tornqvist AL, Hariz M, Sydow O. Long-term efficacy of thalamic deep brain stimulation for tremor: double-blind assessments. *Mov Disord* 2003;18:163-70.
166. Benabid AL, Benazzouz A, Hoffman D, Limousin P, Krack P, Pollak P. Long-term electrical inhibition of deep brain targets in movement disorders. *Mov Disord* 1998;13 (Suppl 3):119-25.
167. Hariz GM, Lindberg M, Bergenheim AT. Impact of thalamic deep brain stimulation on disability and health-related quality of life in patients with essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:47-52.
168. Woods SP, Fields JA, Lyons KE, Pahwa R, Troster AI. Pulse width is associated with cognitive decline after thalamic stimulation for essential tremor. *Parkinsonism Relat Disord* 2003;9:295-300.
169. Racette BA, Dowling J, Randle J, Mink JW. Thalamic stimulation for primary writing tremor. *J Neurol* 2001;248:380-2.
170. Yamamoto T, Katayama Y, Fukaya C, Oshima H, Kasai M, Kobayashi K. New method of deep brain stimulation therapy with two electrodes implanted in parallel and side by side. *J Neurosurg* 2001;95:1075-8.
171. Yamamoto T, Katayama Y, Kano T, Kobayashi K, Oshima H, Fukaya C. Deep brain stimulation for the treatment of parkinsonian, essential, and poststroke tremor: a suitable stimulation method and changes in effective stimulation intensity. *J Neurosurg* 2004;101:201-9.
172. Kiss ZH, Wilkinson M, Krcek J, Suchowersky O, Hu B, Murphy WF, et al. Is the target for thalamic deep brain stimulation the same as for thalamotomy? *Mov Disord* 2003;18:1169-75.

173. Papavassiliou E, Rau G, Heath S, Abosch A, Barbaro NM, Larson PS, et al. Thalamic deep brain stimulation for essential tremor: relation of lead location to outcome. *Neurosurgery* 2004;54:1120-30.
174. Vaillancourt DE, Sturman MM, Verhagen Metman L, Bakay RAE, Corcos DM. Deep brain stimulation of the VIM thalamic nucleus modifies several features of essential tremor. *Neurology* 2003;61:919-25.
175. Bryant JA, De Salles A, Cabatan C, Frysinger R, Behnke E, Bronstein J. The impact of thalamic stimulation on activities of daily living for essential tremor. *Surg Neurol* 2003;59:479-85.
176. Arnulf I, Bejjani BP, Garma L, Bonnet AM, Damier P, Pidoux B, et al. Effect of low and high frequency thalamic stimulation on sleep in patients with Parkinson's disease and essential tremor. *J Sleep Res* 2000;9:55-62.
177. Vesper J, Chabardes S, Fraix V, Sunde N, Ostergaard K; Kinetra Study Group. Dual channel deep brain stimulation system (Kinetra) for Parkinson's disease and essential tremor: a prospective multicentre open label clinical study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73:275-80.
178. Klostermann F, Vesper J, Curio G. Identification of target areas for deep brain stimulation in human basal ganglia substructures based on median nerve sensory evoked potential criteria. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:1031-5.
179. Schuurman PR, Bruins J, Merkus MP, Bosch DA, Speelman JD. A comparison of neuropsychological effects of thalamotomy and thalamic stimulation. *Neurology* 2002;59:1232-9.
180. Putzke JD, Uitti RJ, Obwegeser AA, Wszolek ZK, Wharen RE. Bilateral thalamic deep brain stimulation: midline tremor control. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:684-90.
181. Obwegeser AA, Uitti RJ, Turk MF, Strongosky AJ, Wharen RE. Thalamic stimulation for the treatment of midline tremors in essential tremor patients. *Neurology* 2000;54:2342-4.
182. Yoon MS, Munz M, Sataloff RT, Spiegel JR, Heuer RJ. Vocal tremor reduction with deep brain stimulation. *Stereotact Funct Neurosurg* 1999;72:241-4.
183. Carpenter MA, Pahwa R, Miyawaki KL, Wilkinson SB, Searl JP, Koller WC. Reduction in voice tremor under thalamic stimulation. *Neurology* 1998;50:796-8.
184. Loher TJ, Gutbrod K, Fravi NL, Pohle T, Burgunder JM, Krauss JK. Thalamic stimulation for tremor. Subtle changes in episodic memory are related to stimulation per se and not to a microthalamotomy effect. *J Neurol* 2003;250:707-13.
185. Dormont D, Cornu P, Pidoux B, Bonnet AM, Biondi A, Oppenheim C, et al. Chronic thalamic stimulation with three-dimensional MR stereotactic guidance. *AJNR Am J Neuroradiol* 1997;18:1093-107.
186. Ondo W, Jankovic J, Schwartz K, Almaguer M, Simpson R. Unilateral thalamic deep brain stimulation for refractory essential tremor and Parkinson's disease tremor. *Neurology* 1998;51:1063-9.
187. Kitagawa M, Murata J, Kikuchi S, Sawamura Y, Saito H, Sasaki H, Tashiro K. Deep brain stimulation of subthalamic area for severe proximal tremor. *Neurology* 2000;55:114-6.

188. Murata J, Kitagawa M, Uesugi H, Saito H, Iwasaki Y, Kikuchi S, et al. Electrical stimulation of the posterior subthalamic area for the treatment of intractable proximal tremor. *J Neurosurg* 2003;99:708-15.
189. Hernando-Requejo V, Pastor J, Pedrosa-Sánchez M, Luengo – Dos Santos A, Sola RG. Tratamiento de un caso de temblor esencial con estimulación subtalámica. *Rev Neurol* 2004;38:637-9.
190. Chou KL, Hurtig HI, Jaggi JL, Baltuch GH. Bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation in a patient with cervical dystonia and essential tremor. *Mov Disord* 2005;20:377-80.
191. Stover NP, Okun MS, Evatt ML, Raju DV, Bakay RAE, Vitek JL. Stimulation of the subthalamic nucleus in a patient with Parkinson disease and essential tremor. *Arch Neurol* 2005;62:141-3.
192. Carpenter MB. *Neuroanatomia humana*. 7a ed. Rio de Janeiro: Interamericana; 1978.
193. Machado ABM. *Neuroanatomia Funcional*. 2a ed. São Paulo: Atheneu; 1999.
194. De Montigny C, Lamarre Y. Effects produced by local applications of harmaline in the inferior olive. *Can J Physiol Pharmacol* 1975;53:845-9.
195. Elble RJ. The pathophysiology of tremor. In Watts RL, Koller WC (eds). *Movement disorders: neurological principles and practice*. New York: McGraw-Hill; 1997. p.405-17.
196. Rothwell JC. Physiology and anatomy of possible oscillators in the central nervous system. *Mov Disord* 1998;13(Suppl 3):24-8.
197. Costall B, Kelly DM, Naylor RJ. The importance of 5-hydroxytryptamine for the induction of harmaline tremor and its antagonism by dopaminergic agonists assessed by lesions of the midbrain raphe nuclei. *Eur J Pharmacol* 1976;35:109-19.
198. Ruigrok TJH. Precerebellar nuclei and red nucleus. In Paxinos G (ed). *The rat nervous system*. 3rd ed. Amsterdam: Elsevier; 2004. p.167-204.
199. Sjölund B, Björklund A, Wiklund L. The indolaminergic innervation of the inferior olive. 2. Relation to harmaline induced tremor. *Brain Res* 1977;131:23-37.
200. Wiklund L, Sjölund B, Björklund A. Morphological and functional studies on the serotonergic innervation of the inferior olive. *J Physiol (Paris)* 1981;77:183-6.
201. Bernard JF. [Harmaline tremor: topography of activity in the cerebellar cortex in rats]. *C R Seances Acad Sci III* 1983;297:225-8.
202. Bernard JF, Buisseret-Delmas C, Compoin C, Laplante S. Harmaline induced tremor. III. A combined simple units, horseradish peroxidase, and 2-deoxyglucose study of the olivocerebellar system in the rat. *Brain Res* 1984;57:128-37.
203. Toonen M, van Dijken H, Holstege JC, Ruigrok TJ, Koekkoek SK, Hawkins RK, et al. Light microscopic and ultrastructural investigation of the dopaminergic innervation of the ventrolateral outgrowth of the rat inferior olive. *Brain Res* 1998;802:267-73.
204. Powers RE, O'Connor DT, Price DL. Noradrenergic innervation of human inferior olivary complex. *Brain Res* 1990;523:151-5.
205. Elble RJ. Animal models of action tremor. *Mov Disord* 1998;13(Suppl 3):35-9.

206. Warwick R, Williams PL. *Gray Anatomia*. 35a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1979.
207. Bernard JF, Horcholle-Bossavit G. Harmaline-induced rhythm in the lateral reticular nucleus. *Arch Ital Biol* 1983;121:139-50.
208. Tracey D. Ascending and descending pathways in the spinal cord. In Paxinos G (ed). *The rat nervous system*. 3rd ed. Amsterdam: Elsevier; 2004. p.149-64.
209. Pahapill PA, Lozano AM. The pedunculo-pontine nucleus and Parkinson's disease. *Brain* 2000;123 (Pt 9):1767-83.
210. Hallett M. Overview of human tremor physiology. *Mov Disord* 1998;13 (Suppl 3):43-8.
211. Llinas R, Baker R, Sotelo C. Electrotonic coupling between neurons in cat inferior olive. *J Neurophysiol* 1974;37:560-71.
212. Sotelo C, Llinas R, Baker R. Structural study of inferior olivary nucleus of the cat: morphological correlates of electrotonic coupling. *J Neurophysiol* 1974;37:541-59.
213. King JS, Martin GF, Bowman MH. The direct spinal area of the inferior olivary nucleus: an electron microscopic study. *Exp Brain Res* 1975;22:13-24.
214. Batini C, Buisseret-Delmas C, Conrath-Verrier M. Harmaline-induced tremor. I. Regional metabolic activity as revealed by ¹⁴C-2-deoxyglucose in cat. *Exp Brain Res* 1981;42:371-382.
215. Long MA, Deans MR, Paul DL, Connors BW. Rhythmicity without synchrony in the electrically uncoupled inferior olive. *J Neurosci* 2002;22:10898-905.
216. Llinas R, Yarom Y. Oscillatory properties of guinea-pig inferior olivary neurones and their pharmacological modulation: an in vitro study. *J Physiol* 1986;376:163-82.
217. Van Velthooven H. *Peganum harmala: how to grow Syrian rue (Peganum harmala)*. [cited 2006 Feb. 10]. Available from: info@amazing-nature.com; <http://amazing-nature.com/info/GROWING%20TECHNIQUES>.
218. Mahmoudian M, Jalilpour H, Salehian P. Toxicity of *Peganum harmala*: Review and a Case Report. *Iranian Journal of Pharmacology & Therapeutics* 2002;1:1-4.
219. De Montigny C, Lamarre Y. Activity in the olivo-cerebello-bulbar system of the cat during igobaline- and oxotremorine-induced tremor. *Brain Res* 1974;82:369-73.
220. Callaway JC, McKenna DJ, Grob CS, Brito GS, Raymon LP, Poland RE, et al. Pharmacokinetics of Hoasca alkaloids in healthy humans. *J Ethnopharmacol*. 1999; 65:243-56.
221. Spletstoesser F, Bonnet U, Wiemann M, Bingmann D, Büsselberg D. Modulation of voltage-gated channel currents by harmaline and harmine. *Br J Pharmacol* 2005;144: 52-8.
222. Arshaduddin M, Al Kadasah S, Biary N, Al Deeb S, Al Moutaery K, Tariq M. Citalopram, a selective serotonin reuptake inhibitor augments harmaline-induced tremor in rats. *Behav Brain Res* 2004;153:15-20.
223. Batini C, Buisseret-Delmas C, Conrath-Verrier M. [Harmaline-induced tremor and cerebral activities: labeling with ¹⁴C-2-deoxyglucose in the rat]. *C R Acad Sci Hebd Seances Acad Sci D*. 1978;287:527-30.

224. Batini C, Bernard JF, Buisseret-Delmas C, Horcholle-Bossavit G. [Harmaline tremor: activity of the interposito-rubral system and of the bulbo-ponto-reticular formation]. *C R Seances Acad Sci D* 1980;291:905-7.
225. Batini C, Bernard JF, Buisseret-Delmas C, Conrath-Verrier M, Horcholle-Bossavit G. Harmaline-induced tremor. II. Unit activity correlation in the interposito-rubral and oculomotor systems of cat. *Exp Brain Res* 1981; 42:383-91.
226. Bernard JF, Buisseret-Delmas C, Laplante S. Inferior olivary neurons: 3-acetylpyridine effects on glucose consumption, axonal transport, electrical activity and harmaline-induced tremor. *Brain Res* 1984;322:382-7.
227. Biary N, Arshaduddin M, Al Deeb S, Al Moutaery K, Tariq M. Effect of lidocaine on harmaline-induced tremors in the rat. *Pharmacol Biochem Behav* 2000;65:117-21.
228. de Souza da Fonseca A, Pereira FR, Santos R. Validation of a new computerized system for recording and analysing drug-induced tremor in rats. *J Pharmacol Toxicol Methods* 2002;46:137-43.
229. Du W, Harvey JA. Harmaline-induced tremor and impairment of learning are both blocked by dizocilpine in the rabbit. *Brain Res* 1997;745:183-8.
230. Eblen F, Löschmann PA, Wüllner U, Turski L, Klockgether. Effects of 7-nitroindazole, N-nitro-L-arginine, and D-CPPene on harmaline-induced postural tremor, N-methyl-D-aspartate-induced seizures, and lisuride-induced rotations in rats with nigral 6-hydroxydopamine lesions. *Eur J Pharmacol* 1996;299:9-16.
231. Fowler SC, Birkestrand BR, Chen R, Moss SJ, Vorontsova E, Wang G, Zarcone TJ. A force-plate actometer for quantitating rodent behaviors: illustrative data on locomotion, rotation, spatial patterning, stereotypies, and tremor. *J Neurosci Methods* 2001;107:107-24.
232. Handforth A, Krahl SE. Suppression of harmaline-induced tremor in rats by vagus nerve stimulation. *Mov Disord* 2001;16:84-8.
233. Lamarre Y, Weiss M . Harmaline-induced rhythmic activity of alfa and gamma motoneurons in the cat. *Brain Res* 1973; 63:430-4.
234. Lamarre Y, Mercier LA. Neurophysiological studies of harmaline-induced tremor in the cat. *Can J Physiol Pharmacol* 1971;49:1049-58.
235. Milner TE, Cadoret G, Lessard L, Smith AM. EMG analysis of harmaline-induced tremor in normal and three strains of mutant mice with Purkinje cell degeneration and the role of the inferior olive. *J Neurophysiol* 1995;73:2568-77.
236. Rappaport MS, Gentry RT, Schneider DR, Dole VP. Ethanol effects on harmaline-induced tremor and increase of cerebellar cyclic GMP. *Life Sci* 1984;34:49-56.
237. Shinozaki H, Hirate K, Ishida M. Further studies on quantification of drug-induced tremor in mice: effects of antitremorgenic agents on tremor frequency. *Exp Neurol* 1985;88:303-15.
238. Simantov R, Snyder SH, Oster-Granite ML. Harmaline-induced tremor in the rat: abolition by 3-acetylpyridine destruction of cerebellar climbing fibers. *Brain Res* 1976;114:144-51.
239. Tariq M, Arshaduddin M, Biary N, Al Moutaery K, Al Deeb S. Baclofen attenuates harmaline induced tremors in rats. *Neurosci Lett* 2001;312:79-82.

240. Tariq M, Arshaduddin M, Biary N, Al Moutaery K, Al Deeb S. 2-deoxy-D-glucose attenuates harmaline induced tremors in rats. *Brain Res* 2002;945:212-8.
241. Weiss M. Rhythmic activity of spinal interneurons in harmaline-treated cats. A model for olivo-cerebellar influence at the spinal level. *J Neurol Sci* 1982;54:341-8.
242. Lamarre Y, Puil E. Induction of rhythmic activity by harmaline. *Can J Physiol Pharmacol* 1974;52:905-8.
243. DeLong MR. Possible involvement of central pacemakers in clinical disorders of movement. *Fed Proc* 1978;37:2171-5.
244. Rao J. Functional neurochemistry of the basal ganglia. In: Watts RL, Koller WC (eds). *Movement disorders: neurologic principles and practice*. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2004. p.113-30.
245. Dumont M, Lamarre Y. Experimental tremor following CNS lesions in monkeys. *Transactions of the American Neurological Association* 1973;98:237-9.
246. Guidotti A, Biggio G, Costa E. Acetylpyridine: a tool to inhibit the tremor and increase of cGMP content in cerebellar cortex elicited by harmaline. *Brain Res* 1975;96:201-5.
247. Ohye C, Bouchard R, Larochelle L, Bedard P, Boucher R, Raphy B, et al. Effect of dorsal rhizotomy on postural tremor in the monkey. *Exp Brain Res* 1970;10:140-50.
248. Curtis H. Como as células fazem ATP. In Curtis H (ed). *Biologia*. 2a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1977. p.105-20.
249. Poirier LJ, Sourkes TL, Bouvier G, Boucher R, Carabin S. Striatal amines, experimental tremor and the effect of harmaline in the monkey. *Brain* 1966;89:37-52.
250. Sharma PL. Mechanism of antitremorine-activity of adrenergic beta-receptor antagonists in the rat. *Q J Exp Physiol* 1970;55:202-6.
251. Suemaru K, Araki H, Gomita Y. Involvement of 5-hydroxytryptamine(1A) receptors in nicotine-induced tail tremor in rats. *Eur J Pharmacol* 2000;408:19-23.
252. Baker D, Pryce G, Croxford JL, Brown P, Pertwee RG, Huffman JW, et al. Cannabinoids control spasticity and tremor in a multiple sclerosis model. *Nature* 2000;404:84-7.
253. Clement JG, Dyck WR. Device for quantitating tremor activity in mice: antitremor activity of atropine versus soman- and oxotremorine-induced tremors. *J Pharmacol Methods* 1989;22:25-36.
254. Hallberg H, Almgren O. Modulation of oxotremorine-induced tremor by central beta-adrenoceptors. *Acta Physiol Scand* 1987;129:407-13.
255. Norman KE, Edwards R, Beuter A. The measurement of tremor using a velocity transducer: comparison to simultaneous recordings using transducers of displacement, acceleration and muscle activity. *J Neurosci Methods* 1999;92:41-54.
256. Spieker S, Boose A, Breit S, Dichgans J. Long-term measurement of tremor. *Mov Disord* 1998;13(Suppl 3):81-4.
257. Bain PG. Clinical measurement of tremor. *Mov Disord* 1998;13 (Suppl 3):77-80.
258. Bain PG. Tremor assessment and quality of life measurements. *Neurology* 2000;54 (Suppl 4):S26-S29.

259. Young CW, Young MS, Li YC, Lin MT. A new ultrasonic method for measuring minute motion activities of rats. *J Neurosci Methods* 1996;70:45-9.
260. Welsh JP. Systemic harmaline blocks associative and motor learning by the actions of the inferior olive. *Eur J Neurosci* 1998;10:3307-20.
261. Young MS, Young CW, Li YC. A combined system for measuring animal motion activities. *J Neurosci Methods* 2000;95:55-63.
262. Lee RG, Stein RG. Resetting of tremor by mechanical perturbations: a comparison of essential tremor and parkinsonian tremor. *Annals of Neurology* 1981; 10:523-31.
263. Peacock WJ, Staudt LA. Management of spasticity by ablative techniques. In Youmans JR (ed). *Neurological surgery*. 4th ed. Philadelphia: Saunders; 1996. p. 3671-86.
264. Penn RD, Corcos DM. Management of spasticity by central nervous system infusion techniques. In: Youmans JR (ed). *Neurological surgery*. 4th ed. Philadelphia: Saunders; 1996. p. 3687-700.
265. Deuschl G, Bergman H. Pathophysiology of nonparkinsonian tremors. *Mov Disord* 2002;17 (Suppl 3):S41-8.
266. Britton TC, Thompson PD, Day BL, Rothwell JC, Findley LJ, Marsden CD. Modulation of postural wrist tremors by magnetic stimulation of the motor cortex in patients with Parkinson`s disease or essential tremor and in normal subjects mimicking tremor. *Ann Neurol* 1993;33:473-9.
267. Louis ED, Zheng W, Jurewicz EC, Watner D, Chen J, Factor-Litvak P, et al. Elevation of blood beta-carboline alkaloids in essential tremor. *Neurology* 2002;59:1940-4.
268. Duncan R, Bone I, Melville ID. Essential tremor cured by infarction adjacent to the thalamus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988;51:591-2.
269. Barbaud A, Hadjout K, Blard JM, Pages M. Improvement in essential tremor after pure sensory stroke due to thalamic infarction. *Eur Neurol* 2001;46:57-9.
270. Im JH, Kim JS, Lee MC. Disappearance of essential tremor after small thalamic hemorrhage. *Clin Neurol Neurosurg* 1996;98:40-2.
271. Constantino AE, Louis ED. Unilateral disappearance of essential tremor after cerebral hemispheric infarct. *J Neurol* 2003;250:354-5.
272. Urushitani M, Inoue H, Kawamura K, Kageyama T, Fujisawa M, Nishinaka K, et al. [Disappearance of essential neck tremor after pontine base infarction]. *No To Shinkei* 1996;48:753-6.
273. Nagaratnam N, Kalasabail G. Contralateral abolition of essential tremor following a pontine stroke. *J Neurol Sci* 1997;149:195-6.
274. Dupuis MJ, Delwaide PJ, Boucquey D, Gonsette RE. Homolateral disappearance of essential tremor after cerebellar stroke. *Mov Disord* 1989;4:183-7.
275. Gironell A, Kulisevsky J, Lorenzo J, Barbanoj M, Pascual-Sedano B, Otermin P. Transcranial magnetic stimulation of the cerebellum in essential tremor. A controlled study. *Arch Neurol* 2002;59:413-7.
276. Pinto A, Lang AE, Chen R. The cerebellothalamocortical pathway in essential tremor. *Neurology* 2003;60:1985-7.

277. Molnar GF, Sailer A, Gunraj CA, Lang AE, Lozano AM, Chen R. Thalamic deep brain stimulation activates the cerebellothalamocortical pathway. *Neurology* 2004;63:907-9.
278. Pagan FL, Butman JA, Dambrosia JM, Hallett M. Evaluation of essential tremor with multi-voxel magnetic resonance spectroscopy. *Neurology* 2003;60:1344-7.
279. Louis ED, Shungu DC, Chan S, Mao X, Jurewicz EC, Watner D. Metabolic abnormality in the cerebellum in patients with essential tremor: a proton magnetic resonance spectroscopic imaging study. *Neurosci Lett* 2002;333:17-20.
280. Louis ED, Shungu DC, Chan S, Mao X, Jurewicz EC. Cerebellar metabolic symmetry in essential tremor studied with ¹H magnetic resonance spectroscopic imaging: implications for disease pathology. *Mov Disord* 2004;19:672-7.
281. Colebatch JG, Deiber MP, Passingham RE, Friston KJ, Frackowiak RS. Regional cerebral blood flow during voluntary arm and hand movements in human subjects. *J Neurophysiol* 1991;65:1392-401.
282. Jenkins IH, Bain PG, Colebatch JG, Thompson PD, Findley LJ, Frackowiak RS, et al. A positron emission tomography study of essential tremor: evidence for overactivity of cerebellar connections. *Ann Neurol* 1993;34:82-90.
283. Wills AJ, Jenkins IH, Thompson PD, Findley LJ, Brooks DJ. Red nuclear and cerebellar but no olivary activation associated with essential tremor: a positron emission tomographic study. *Ann Neurol* 1994;36:636-42.
284. Dubinsky R, Hallett M. Glucose hypermetabolism in the inferior olive in patients with essential tremor. *Ann Neurol* 1987;22:118 (Abstract).
285. Hallett M, Dubinsky RM. Glucose metabolism in the brain of patients with essential tremor. *J Neurol Sci* 1993;114:45-8.
286. Colebatch JG, Findley LJ, Frackowiak RS, Marsden CD, Brooks DJ. Preliminary report: activation of the cerebellum in essential tremor. *Lancet* 1990;336:1028-30.
287. Jenkins IH, Frackowiak RS. Functional studies of the human cerebellum with positron emission tomography. *Rev Neurol (Paris)* 1993;149:647-53.
288. Ceballos-Baumann AO, Boecker H, Fogel W, Alesch F, Bartenstein P, Conrad B, et al. Thalamic stimulation for essential tremor activates motor and deactivates vestibular cortex. *Neurology* 2001;56:1347-54.
289. Deiber MP, Pollak P, Passingham R, Landais P, Gervason C, Cinotti L, et al. Thalamic stimulation and suppression of parkinsonian tremor. Evidence of a cerebellar deactivation using positron emission tomography. *Brain* 1993;116 (Pt 1):267-79.
290. Perlmutter JS, Mink JW, Bastian AJ, Zackowski K, Hershey T, Miyawaki E, et al. Blood flow responses to deep brain stimulation of thalamus. *Neurology* 2002;58:1388-94.
291. Bucher SF, Seelos KC, Dodel RC, Reiser M, Oertel WH. Activation mapping in essential tremor with functional magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 1997;41:32-40.
292. Hassler R, Riechert T. Indikationen und lokalisationsmethode der gezielten hirnerkrankungen. *Nervenarzt* 1954; 25:441-7.

293. Gabriel EM, Nashold Jr BS. Evolution of neuroablative surgery for involuntary movement disorders: an historical review. *Neurosurgery* 1998;42:575-91.
294. Rowland LH, Dougherty PM, Lenz FA. Microelectrode recording in functional neurosurgery. In Gildenberg PL, Tasker RR (eds). *Textbook of stereotactic and functional neurosurgery*. New York: McGraw-Hill; 1998. p.935-9.
295. Yahr MD, Orosz D, Purohit DP. Co-occurrence of essential tremor and Parkinson's disease: clinical study of a large kindred with autopsy findings. *Parkinsonism Relat Disord* 2003;9:225-31.
296. Kralic JE, Criswell HE, Osterman JL, O'Buckley TK, Wilkie ME, Matthews DB, et al. Genetic essential tremor in gamma-aminobutyric acidA receptor alpha1 subunit knockout mice. *J Clin Invest* 2005;115:774-9.
297. Mally J, Baranyi M, Vizi ES. Change in the concentrations of amino acids in CSF and serum of patients with essential tremor. *J Neural Transm* 1996;103:555-60.
298. Pahapill PA, Levy R, Dostrovsky JO, Davis KD, Rezai AR, Tasker RR, et al. Tremor arrest with thalamic microinjections of muscimol in patients with essential tremor. *Ann Neurol* 1999;46:249-52.
299. Vilela Filho O, Sousa JT. Síndrome de Tourette: anatomofisiologia dos gânglios da base e sistema límbico, circuitária e fisiopatologia. In: Santos MGP (ed). *Síndrome de Gilles de la Tourette: tiques nervosos e transtornos de comportamento associados na infância e adolescência. Um guia prático*. São Paulo: Lemos; 1998. p.137-57.
300. Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Am Rev Neurosci* 1986;9:357-81.
301. Weiner WJ, Lang AE. An introduction to movement disorders and the basal ganglia. In: Weiner WJ, Lang AE (eds). *Movement Disorders: a comprehensive survey*. Mount Kisco (NY): Futura; 1989. p.1-22.
302. Young AB, Penney JB. Biochemical and functional organization of the basal ganglia. In: Jankovic J, Tolosa E (eds). *Parkinson's disease and movement disorders*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1993. p.1-11.
303. Hamani C, Saint-Cyr JA, Fraser J, Kaplitt M, Lozano AM. The subthalamic nucleus in the context of movement disorders. *Brain* 2004;127 (Pt 1):4-20.
304. Vilela Filho O, Silva DJ, Souza HAO, Cavalcante JES, Sousa JT, Ferraz FP, et al. Stereotactic subthalamic nucleus lesioning for the treatment of Parkinson's disease. *Stereotact Funct Neurosurg* 2001;77:79-86.
305. Vilela Filho O, Silva DJ. Unilateral subthalamic nucleus lesioning: a safe and effective treatment for Parkinson's disease. *Arq Neuropsiquiatr* 2002;60:935-48.
306. Blanco-Lezcano L, Rocha-Arrieta LL, Alvarez-Gonzalez L, Martinez-Marti L, Pavon-Fuentes N, Gonzalez-Fraguela ME, et al. Efecto de la lesión de la substancia negra pars compacta sobre la liberación de glutamato y GABA en el núcleo pedunculopontino. *Rev Neurol* 2005;40:23-9.
307. Nandi D, Stein JF, Aziz TZ. Exploration of the role of the upper brainstem in motor control. *Stereotact Funct Neurosurg* 2002;78:158-67.
308. Nandi D, Liu X, Winter JL, Aziz TZ, Stein JF. Deep brain stimulation of the pedunculopontine region in the normal non-human primate. *J Clin Neurosci* 2002;9:170-4.

309. Rezaei AR, Hutchison W, Lozano AM. Chronic subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease. In: Rengachary SS, Wilkins RH (eds). Neurosurgical operative atlas. American Association of Neurological Surgeons: Chicago; 1999. p.195-207.
310. Wright AK, Ramanathan S, Arbuthnott GW. Identification of the source of the bilateral projection system from cortex to somatosensory neostriatum and an exploration of its physiological actions. *Neuroscience* 2001;103:87-96.
311. McGeorge AJ, Faull RL. The organization of the projection from the cerebral cortex to the striatum in the rat. *Neuroscience* 1989;29:503-37.
312. Flaherty AW, Graybiel AM. Two input systems for body representations in the primate striatal matrix: experimental evidence in the squirrel monkey. *J Neurosci* 1993;13:1120-37.
313. Künzle H. Projections from the primary somatosensory cortex to basal ganglia and thalamus in the monkey. *Exp Brain Res* 1977;30:481-92.
314. Nichols RA, Mollard P. Direct observation of serotonin 5-HT₃ receptor-induced increases in calcium levels in individual brain nerve terminals. *J Neurochem* 1996;67:581-92.
315. Gerfen CR. Basal ganglia. In: Paxinos G (ed). *The rat nervous system*. 3rd ed. Amsterdam: Elsevier; 2004. p.458-508
316. Pisa M. Motor somatotopy in the striatum of rat: manipulation, biting and gait. *Behav Brain Res* 1988;27:21-35.
317. Ebrahimi A, Pochet R, Roger M. Topographical organization of the projections from physiologically identified areas of the motor cortex to the striatum in the rat. *Neurosci Res* 1992;14:39-60.
318. Paxinos G, Watson C. *The rat brain in stereotaxic coordinates*. Sidney: Academic Press; 1982.
319. Brown LL, Sharp FR. Metabolic mapping of rat striatum: somatotopic organization of sensorymotor activity. *Brain Res* 1995;686:207-22.
320. Künzle H. Bilateral projections from precentral motor cortex to the putamen and other parts of the basal ganglia. An autoradiographic study in *Macaca fascicularis*. *Brain Res* 1975;88:195-209.
321. Nambu A, Kaneda K, Tokuno H, Takada M. Organization of corticostriatal inputs in monkey putamen. *J Neurophysiol* 2002;88:1830-42.
322. Jueptner M, Frith CD, Brooks DJ, Frackowiak RS, Passingham RE. Anatomy of motor learning. II. Subcortical structures and learning by trial and error. *J Neurophysiol* 1997;77:1325-37.
323. Jenkins IH, Brooks DJ, Nixon PD, Frackowiak RS, Passingham RE. Motor sequence learning: a study with positron emission tomography. *J Neurosci* 1994;14:3775-90.
324. Ogawa S, Tank DW, Menon R, Ellermann JM, Kim SG, Merkle H, et al. Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: functional brain mapping with magnetic resonance imaging. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992;89:5951-5.

325. Mezdri TJ, Tomáz V, Amaral VZ. Anestesia e analgesia em animais de laboratório: Vias e locais de administração de drogas. In: Mezdri TJ, Tomáz V, Amaral VZ (eds). Animais de laboratório – Cuidados na iniciação experimental. Florianópolis: Editora da UFSC; 2004. p.103-30.
326. Kluver H, Barrera E. A method for the combined staining of cells and fibers in the nervous system. *J Neuropathol Exp Neurol* 1953;12:400-3.
327. Mullan S, Mailis M, Karasick J, Vailati G, Beckman F. A reappraisal of the unipolar anodal electrolytic lesion. *J Neurosurg* 1965;22:531-8.
328. Czock D, Keller F, Rasche FM, Haussler U. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of systemically administered glucocorticoids. *Clin Pharmacokinet* 2005;44:61-98.
329. Kennedy JM, Riji AM. Effects of surgery on the pharmacokinetic parameters of drugs. *Clin Pharmacokinet* 1998;35:293-312.
330. Boucher BA, Hanes SD. Pharmacokinetic alterations after severe head injury. Clinical relevance. *Clin Pharmacokinet* 1998;35:209-21.
331. Carvey PM, Zhao CH, Hendey B, Lum H, Trachtenberg J, Desai BS, et al. 6-Hydroxydopamine-induced alterations in blood-brain barrier permeability. *Eur J Neurosci* 2005;22:1158-68.
332. Burns LH, Pakzaban P, Deacon TW, Brownell AL, Tatter SB, Jenkins BG, et al. Selective putaminal excitotoxic lesions in non-human primates model the movement disorder of Huntington disease. *Neuroscience* 1995;64:1007-17.
333. Ramsay RR, Jones TZ, Hynson RM. Alteration in spectral properties on ligand binding reveals flexibility in monoamine oxidase. *Med Sci Monit* 2005;11:SR15-20.
334. Bochelen D, Eclancher F, Kupferberg A, Privat A, Mersel M. 7 beta-hydroxycholesterol and 7 beta-hydroxycholesteryl-3-esters reduce the extent of reactive gliosis caused by an electrolytic lesion in rat brain. *Neuroscience* 1992;51:827-34.
335. Cavanagh JB. The proliferation of astrocytes around a needle wound in the rat brain. *J Anat* 1970;106:471-87.
336. Isacson O, Fischer W, Wictorin K, Dawbarn D, Bjorklund A. Astroglial response in the excitotoxically lesioned neostriatum and its projection areas in the rat. *Neuroscience* 1987;20:1043-56.
337. Tóth S. The effect of the removal of the nucleus dentatus on the parkinsonian syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1961;24:143-7.
338. Zervas NT, Horner FA, Pickren KS. The treatment of dyskinesia by stereotactic dentatectomy. *Confin Neurol* 1967;29:93-100.
339. Nashold Jr BS, Slaughter DG. Effects of stimulating or destroying the deep cerebellar regions in man. *J Neurosurg* 1969;31:172-86.
340. Hua SE, Lenz FA. Posture-related oscillations in human cerebellar thalamus in essential tremor are enabled by voluntary motor circuits. *J Neurophysiol* 2005;93:117-27.
341. Linazasoro G, Guridi J, Rodriguez MC, Gorospe A, Ramos E, Ruibal M, et al. Cirugía del núcleo subtalámico en la enfermedad de Parkinson. *Rev Neurol* 2000;30:1066-72.

342. DeLong MR, Wichmann T, Vitek JL. Pathophysiological basis of neurosurgical treatment of Parkinson's disease. In: Gildenberg PL, Tasker RR (eds). Textbook of stereotactic and functional neurosurgery. New York: McGraw-Hill; 1998. p.1139-46.
343. Alvarez L, Macias R, Guridi J, Lopez G, Alvarez E, Maragato C, et al. Dorsal subthalamotomy for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2001;16: 72-8.
344. Gill SS, Heywood P. Bilateral subthalamic nucleotomy can be accomplished safely. *Mov Disord* 1998;13 (Suppl 2):201.
345. Limousin P, Krack P, Pollak P, Benazzouz A, Ardouin C, Hoffmann D, et al. Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1998;339:1105-11.
346. Kumar R, Lozano AM, Kim YJ, Hutchison WD, Sime E, Halket E, et al. Double-blind evaluation of subthalamic nucleus deep brain stimulation in advanced Parkinson's disease. *Neurology* 1998;51:850-5.
347. Krack P, Benazzouz A, Pollak P, Limousin P, Piallat B, Hoffmann D, et al. Treatment of tremor in Parkinson's disease by subthalamic nucleus stimulation. *Mov Disord* 1998;13:907-14.
348. Rodriguez MC, Guridi OJ, Alvarez L, Mewes K, Macias R, Vitek J, et al. The subthalamic nucleus and tremor in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1998;13 (Suppl 3):111-8.
349. Cleeves L, Findley LJ, Koller W. Lack of association between essential tremor and Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1988;24:23-6.
350. Hosokawa S, Kato M, Shima F, Tobimatsu S, Kuroiwa Y. Local cerebral glucose utilization altered in rats with unilateral electrolytic striatal lesions and modification by apomorphine. *Brain Res* 1984;324:59-68.
351. Laitinen LV, Bergenheim AT, Hariz MI. Leksell's posteroventral pallidotomy in the treatment of Parkinson's disease. *J Neurosurg* 1992; 76: 53-61.

Abstract

Purposes: Although the most prevalent movement disorder, the pathophysiology of essential tremor (ET) remains controversial. The most accepted hypothesis is that it is a central tremor caused by a dysfunction of the inferior olivary complex, probably secondary to GABAergic system malfunctioning. Evidence for the involvement of the basal ganglia had never been presented. Vilela Filho et al (2001), though, reported a case of a patient with unilateral hand ET which was completely relieved after a stroke restricted to the contralateral posterior putamen and suggested that ET could be the clinical manifestation of posterior putamen hyperactivity. The present study was designed to evaluate this hypothesis in the most used model of ET, harmaline-induced tremor in rats, and, by stimulation mapping, to better determine the somatotopic organization of the rat striatum. **Methods:** 54 male Wistar rats, 250-350g, were randomly distributed in three groups: experimental-EG (n=26), surgical control-SCG (n=18), and pharmacological control-PCG (n=10) groups. EG animals underwent stereotactic unilateral posterior striatotomy (coordinates: 1.8 posterior/4.6 lateral/5.85mm inferior; electrode: 0.35mm in external diameter and 1.0mm exposed tip; electrolytic lesion parameters: 0.5mA/6"/60Hz) after target stimulation (parameters: 0.2, 0.5, 1.0, and 2.0mA/monopolar/6"/60Hz). SCG rats underwent electrode placement at the target and withdrawn without stimulation or lesioning (*sham lesion*). PCG served exclusively as controls for harmaline effects. All animals received (7th postoperative day in those of EG and SCG) IP harmaline (20mg/kg/ml) and the induced-tremor was video recorded 45' and 110' after the injection. Limb tremor intensity was independently evaluated by a blind observer, while axial tremors intensity, as well as latency and duration of both limb and axial tremors, were evaluated by the researchers. Animals of EG and SCG were killed after harmaline test and their brains sent to histopathology. **Results:** Obeying predetermined criteria, 13 animals were excluded from the study. Limb tremor was reduced ipsilaterally to the operation in 20/21 rats of EG and in 2/9 of SCG, and was asymmetric in 1/10 of PCG. Comparisons between EG x SCG and EG x PCG were statistically significant, but not between SCG x PCG. None of the rats presented tremor reduction contralateral to the operation. Curiously, latency and duration of axial tremors, but not of limb tremor, were lesser in PCG than in EG and SCG. The mean percentage of limb tremor reduction in animals of EG was 43.7%±14.22, being greater in anterior than in posterior paws, and after right than left striatotomy. Lateral lesions yielded better results than medial lesions. **Conclusions:** These results suggest that the posterior striatum is possibly involved with harmaline-induced tremor in rats and give support to our hypothesis, according to which hyperactivity of the posterior putamen may play a role in the genesis of ET. Data provided by stimulation mapping and tremor response to operation suggest the following somatotopic organization in the rat dorsal striatum: forepaws (probably overlapped), caudal and ventral; trunk and tail, rostral; and hind paws, in an intermediary position, dorsal and rostral to the forepaws, being the contralateral one caudal to the ipsilateral.

Bibliografia consultada

Rother ET, Braga MER. Como elaborar sua tese: estrutura e referências. São Paulo; 2001.

Rezende JM. Linguagem Médica. 3a ed. Goiânia: AB Editora; 2004.

Academia Brasileira de Letras. Vocabulário ortográfico da língua portuguesa. 3a ed. Rio de Janeiro: Imprensa Nacional; 1999.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)