

Comparação de inibições medulares entre indivíduos com doença de Parkinson e saudáveis

CDD. 20.ed. 612.83
616.833

Carla SILVA-BATISTA*
Carlos UGRINOWITSCH*
Luana Daniela de Souza YOSHIDA*
André Luiz Felix RODACKI**
Valmor Alberto Augusto TRICOLI*
Marco Tulio de MELLO***
Maria Elisa Pimentel PIEMONTE****
Eugenia Casella Tavares de MATTOS**

*Escola de Educação Física e Esporte, Universidade de São Paulo.
**Universidade Federal do Paraná.
***Centro de Estudos de Psicobiologia do Exercício, Universidade Federal do Estado de São Paulo.
****Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.

Resumo

O objetivo do presente estudo foi comparar os níveis de inibição pré-sináptica (IPS) e inibição recíproca (IR) entre indivíduos com Doença de Parkinson e saudáveis e, a correlação entre essas inibições e a rigidez muscular e a severidade clínica de indivíduos com Doença de Parkinson (avaliadas através da Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson). Foram avaliados 11 indivíduos nos estágios 2 e 3 da doença e 13 indivíduos saudáveis pareados pela idade. A IPS foi menor em indivíduos com Doença de Parkinson (31,6%) do que em saudáveis (67,1%) ($p = 0,02$). A IR não diferiu entre indivíduos com Doença de Parkinson (26,9%) e saudáveis (27,6%) ($p = 0,91$). Adicionalmente, não foram detectadas correlações entre os níveis de IPS com a rigidez e a severidade clínica ($p > 0,05$). Portanto, mecanismos inibitórios não explicam totalmente a rigidez muscular e a severidade clínica da doença. Alterações entre ativação de músculos agonistas e antagonistas parecem estar relacionadas a influências supraespinhais anormais nos mecanismos espinhais decorrentes da doença.

PALAVRAS-CHAVE: Reflexo-H; Medula espinhal; Inibição pré-sináptica; Inibição recíproca dissináptica; Doença de Parkinson.

Introdução

A doença de Parkinson (DP) é uma patologia neurodegenerativa progressiva sendo que sua principal causa é uma disfunção dos núcleos da base, decorrente da degeneração de neurônios na via nigroestriatal dopaminérgica¹. A degeneração dessas estruturas resulta em um número de sintomas motores como tremor de repouso, bradicinesia, instabilidade postural e rigidez muscular²⁻³. Esses sintomas interferem negativamente na qualidade de vida de indivíduos com DP, comprometendo a mobilidade e auxiliando para a progressiva perda de funcionalidade, força muscular e aumento do risco de queda⁴.

Um dos sintomas da DP que mais afeta a funcionalidade dos indivíduos acometidos é a rigidez muscular, pois ela causa tanto uma redução da amplitude e da velocidade dos movimentos voluntários³ como

uma perda de controle postural⁵. As causas da rigidez ainda não são totalmente esclarecidas, mas tem sido atribuídas ao aumento da contração simultânea dos pares musculares de agonistas e antagonistas, ou cocontração⁶. Apesar do aumento observado na cocontração muscular entre idosos ser considerado um mecanismo de compensação diante de situações de alterações súbitas do equilíbrio⁷, em indivíduos com DP, a disfunção dos núcleos da base aumenta ainda mais o recrutamento concomitante dos pares musculares⁸ e, conseqüentemente, afeta os comandos efetores (i.e., drive eferente) que são modulados por mecanismos supraespinhais e ou espinhais⁹. Assim, a investigação de alguns mecanismos espinhais como a inibição pré-sináptica (IPS) e a inibição recíproca (IR) é necessária visto que um elegante estudo em

modelo animal demonstrou o envolvimento da medula espinhal nos sintomas motores da DP¹.

A IPS é um mecanismo em que a eficácia das sinapses entre as fibras aferentes Ia homônimas aos motoneurônios é controlada por comandos espinhais e supraespinhais¹⁰ que modulam a influência periférica do controle motor. Já a IR é um mecanismo em que as fibras Ia do músculo antagonista e comandos descendentes convergem para um interneurônio Ia que promove hiperpolarização dos motoneurônios alfa do músculo agonista de forma a dificultar sua despolarização¹¹⁻¹². Assim, para avaliar mecanismos inibitórios medulares, estudos neurofisiológicos têm sido geralmente conduzidos com a aplicação do reflexo-H (resposta análoga ao reflexo de estiramento, que pode ser evocado em diferentes músculos com a estimulação elétrica de seus respectivos nervos) para verificar esses importantes mecanismos espinhais¹²⁻¹⁴.

Alguns estudos têm sugerido que os níveis de IPS no membro inferior de indivíduos com DP apresentam uma diminuição significativa quando comparados com indivíduos saudáveis, pareados pela idade¹⁵⁻¹⁷.

Por outro lado, ainda são incipientes os estudos que demonstraram os níveis de IR no membro inferior de indivíduos com DP. De fato, apenas um estudo demonstrou que o nível de IR não diferiu entre indivíduos com DP e saudáveis da mesma idade¹⁷. Além

disso, não há estudos que correlacionaram o grau de rigidez muscular no membro inferior com os níveis de IR e de IPS desses indivíduos. Existem apenas estudos¹⁵⁻¹⁷ que correlacionaram os níveis desses mecanismos inibitórios com a severidade clínica da doença, porém não observaram correlação significativa.

Dessa maneira, o presente estudo hipotetizou que os níveis destas inibições podem ser menores nos indivíduos com DP quando comparado com indivíduos saudáveis. Tais diminuições podem desinibir motoneurônios antagonistas, facilitando sua ativação e levando a cocontração de músculos antagonistas de indivíduos com DP como sugerido por OHYE et al.⁶ e, isto pode estar correlacionado com a rigidez muscular observada nesta população e com a severidade clínica da DP.

Desse modo, os objetivos do presente estudo foram: a) investigar os níveis de IR e IPS no membro inferior de indivíduos com DP; b) compará-los aos dados de indivíduos saudáveis, pareados por idade; e c) verificar se há correlação entre os níveis das inibições com a rigidez muscular e a severidade clínica da DP. A investigação dos mecanismos inibitórios pode ajudar a esclarecer aspectos ligados à fisiopatologia da rigidez muscular e à severidade clínica da doença e, contribuir para a elaboração de intervenções de treinamento que visem minimizar este sintoma motor e a severidade clínica dessa população.

Método

Amostra

A amostra foi selecionada por meio de contatos telefônicos com indivíduos com DP da Associação Brasil Parkinson da cidade de São Paulo, e com indivíduos saudáveis frequentadores de cultos religiosos de uma cidade de São Paulo, SP. Após a explicação sobre os propósitos do estudo, 19 indivíduos com DP e 14 indivíduos saudáveis voluntariaram para participar do mesmo. Dentre os indivíduos que se voluntariaram, não foi possível determinar o reflexo-H em nove (oito indivíduos com DP e um indivíduo saudável). Desta forma, a amostra do estudo foi composta apenas de indivíduos onde era possível verificar o reflexo-H. Assim, 11 indivíduos com DP (67,2 ± 8,3 anos, [variação entre 53 - 79 anos]), com diagnóstico clínico positivo da doença entre os estágios 2 e 3 na escala de HOEN e YAHR¹⁸ (determinados por neurologista) e 13 indivíduos

saudáveis (três homens e 10 mulheres), os quais foram pareados pela idade (67,1 ± 7,9 anos, [variação entre 54 - 77 anos]) participaram do estudo.

Os indivíduos com DP foram avaliados sob efeito de medicação, ou seja, estado on (~1 h após a primeira dose diária de medicação). Os dados demográficos e as características clínicas dos indivíduos com DP encontram-se na TABELA 1. Os indivíduos com DP realizavam sessões de fisioterapia uma vez por semana na Associação Brasil Parkinson, porém, tanto esses indivíduos quanto os saudáveis não realizavam atividade física mais de uma vez por semana.

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo (número: 2011/12) e realizada no Centro de Estudos de Psicobiologia do Exercício da Universidade Federal do Estado de São Paulo. Todos os participantes foram esclarecidos sobre os objetivos, riscos e benefícios decorrentes

da participação no estudo, e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido antes de iniciar a participação.

Desenho experimental

Os participantes visitaram o Centro de Estudos de Psicobiologia do Exercício em duas ocasiões. Na primeira visita os participantes responderam a uma anamnese. Em seguida, a Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson (UPDRS) que é padrão ouro em avaliação dos sintomas motores e severidade clínica da DP foi aplicada nos indivíduos com DP¹⁹.

Esta escala é composta por 42 itens, divididos em quatro partes: atividade mental, comportamento e humor - I; atividades de vida diária - II; exploração motora - III e complicações da terapia medicamentosa - IV. A parte III da escala foi utilizada para avaliar tanto a severidade clínica quanto o grau de rigidez da DP, seguindo os procedimentos abaixo: a severidade clínica dos indivíduos com DP foi avaliada utilizando-se a parte III da escala que corresponde dos itens 18 a 31. A pontuação de cada um desses itens varia de zero a quatro, onde zero representa normal e quatro representa déficit acentuado. Todos os itens foram somados para se obter o escore do domínio (TABELA 1). Quanto maior o escore, pior é o grau de incapacidade do indivíduo¹⁹. Já para a avaliação do grau de rigidez muscular dos indivíduos com DP foi utilizado apenas o item 22 da parte III da escala (TABELA 1) como sugerido por MORITA et al.¹⁶.

Na segunda visita os participantes foram submetidos a um conjunto de testes neurofisiológicos no aparelho Nicolet (Viking Select, USA), que durou aproximadamente 40 minutos e visou avaliar as circuitarias neurais inibitórias. Os testes foram realizados no membro inferior dominante dos indivíduos.

Procedimentos

As inibições medulares, IPS e IR, foram avaliadas por meio do reflexo-H do músculo sóleo (FIGURA 1). O reflexo-H foi determinado em duas condições: 1) controle ou teste - somente o reflexo-H do músculo agonista (músculo sóleo) foi obtido com um estímulo aplicado sobre o nervo tibial, e 2) condicionado - o reflexo-H do músculo antagonista (tibial anterior) é gerado, através da estimulação do nervo fibular comum, antes do reflexo-H do músculo agonista. A estimulação do nervo fibular comum, estímulo condicionante, foi realizada antes do estímulo teste com intervalo de 100 ms e 0-4 ms,

a fim de recrutar as fibras aferentes Ia e ativar as vias inibitórias IPS e IR respectivamente (FIGURA 2).

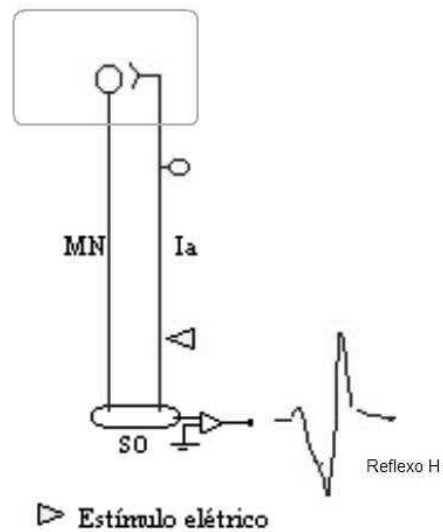
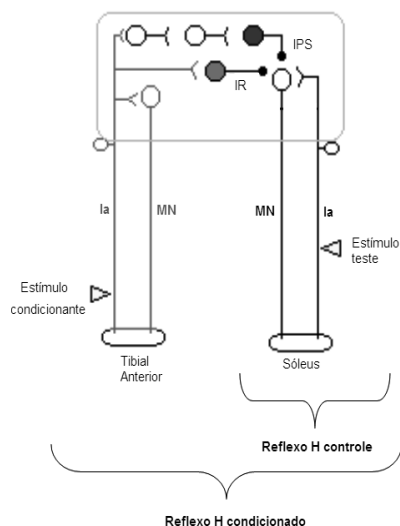


FIGURA 1 - Ilustração da obtenção do reflexo-H do músculo sóleo (SO) com o estímulo teste (situação controle), em que Ia representa as fibras aferentes Ia e MN motoneurônios.



Ia = fibras aferentes Ia;
MN = motoneurônios;
IR = inibição recíproca dissináptica;
IPS = inibição pré-sináptica.

FIGURA 2 - Ilustração da obtenção do reflexo-H do músculo sóleo (SO) com o estímulo teste (lado direito da figura) e condicionamento do reflexo-H do músculo sóleo com estímulos nas fibras Ia do músculo tibial anterior (lado esquerdo da figura).

Reflexo H

O reflexo-H é análogo ao reflexo de estiramento, no entanto é obtido com uma estimulação elétrica superficial sobre o nervo tibial na fossa poplíteia, que causa a despolarização das fibras aferentes Ia do músculo sóleo, gerando sinapses excitatórias diretas

com seus respectivos motoneurônios e consequente contração¹⁴. Assim, para avaliar o reflexo-H todos os participantes permaneceram sentados em uma poltrona, com o quadril posicionado a 110°, o joelho a 120° e o tornozelo a 100° de flexão. Como o reflexo-H e as inibições medulares sofrem diversas influências, por exemplo, movimentos da cabeça, dos braços e dos pés¹⁴, os indivíduos foram instruídos a permanecerem sentados na poltrona com as mãos relaxadas sobre as pernas e sem se mover ou dormir. Além disso, o segmento dominante foi fixado em um pedal situado abaixo do equipamento de neuroestimulação. Para reduzir a movimentação do segmento, além da fixação do mesmo com velcro, um dos examinadores auxiliou a conter o calcanhar do participante durante o experimento. O reflexo-H do músculo sóleus foi realizado por meio de uma estimulação bipolar do nervo tibial com eletrodos de superfície auto-adesivos (Valutrode) fixados na fossa poplíteia (1 cm largura e 2 cm de comprimento) e na face anterior no joelho sobre o ligamento patelar (3,2 cm de diâmetro). Os pulsos de estimulação foram retangulares, com 1 ms de duração. A captação do

reflexo-H do músculo sóleus foi feita através de dois eletrodos de superfície auto-adesivos (Kendall, 1,0 cm de diâmetro), fixados sobre o músculo sóleus a 4 cm e 6 cm (i.e. distância intereletrodo de 2 cm) abaixo da união dos ventres dos músculos gastrocnêmio lateral e medial na região postero-medial da perna²⁰. O eletrodo referência foi fixado na porção medial da tibia. Antes da fixação dos eletrodos de estimulação e captação, a pele da região foi tricotomizada e limpa com gaze umedecida em álcool isopropílico. Os eletrodos de estimulação e de captação foram fixados com esparadrapo e fitas de velcro para melhorar o contato entre a pele e o eletrodo (FIGURA 3). A taxa de aquisição dos sinais foi de 2 kHz.

O valor da onda M (onda de despolarização direta dos motoneurônios gerada pela estimulação de seus axônios) máxima (Mmax) do músculo sóleus foi obtido através da aplicação de pelo menos três estímulos de intensidade crescente (ou progressiva) em que não houve aumento da amplitude pico a pico da onda M. Depois, a intensidade de estímulo que produzia uma onda H com amplitude entre 15 e 20% da Mmax foi determinada para posterior condicionamento.

A = eletrodos de estimulação do nervo tibial localizado na fossa poplíteia para estimular o músculo sóleus;
 B = eletrodos de estimulação localizados na cabeça da fíbula para estimular o nervo fibular comum;
 C = eletrodos de captação localizados abaixo da união dos ventres dos músculos gastrocnêmio lateral e medial para captação no músculo sóleus.

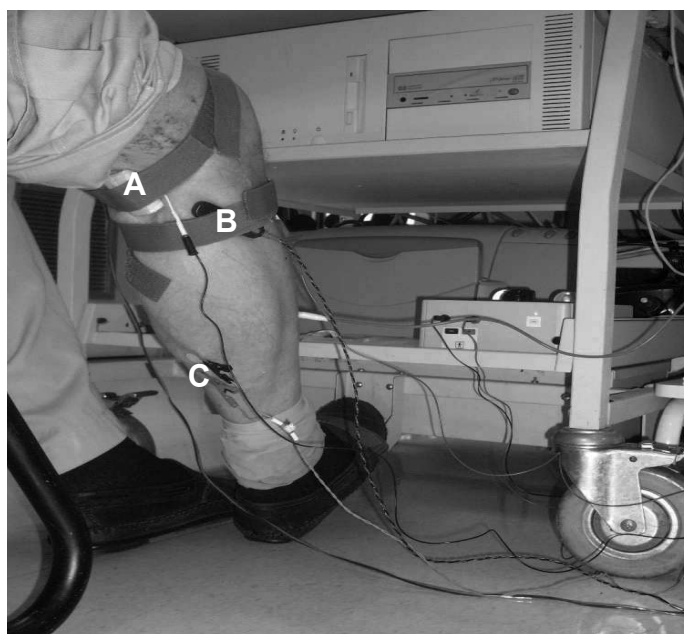


FIGURA 3 - Posicionamento dos eletrodos de estimulação e captação.

Condicionamento do reflexo-H no músculo sóleus

O reflexo-H do músculo sóleus foi condicionado pela estimulação das vias aferentes Ia do nervo tibial através de um pulso retangular de 1ms de duração (estímulo condicionante) aplicado por meio de um eletrodo de superfície, fixado com velcro

posicionado 2,0 cm abaixo da cabeça da fíbula. Seus contatos têm aproximadamente 1,0 cm de diâmetro, com 2,0 cm de distância intereletrodo. Os eletrodos de captação do músculo tibial anterior foram fixados sobre o ventre muscular do mesmo com uma distância intereletrodo de 2,0 cm, na altura do primeiro quarto da fíbula com o mesmo eletrodo de referência.

A determinação da intensidade de condicionamento correspondente ao limiar motor foi feita individualmente para obter uma onda M no tibial anterior com valor em torno de 100 μ v. Este valor é suficiente para estimular as vias aferentes do músculo tibial anterior que estimulam as vias inibitórias da IPS e IR sobre o músculo sóleus, sem causar contrações vigorosas do músculo tibial anterior que pudessem gerar estiramentos no músculo sóleus e interferir nos resultados.

Para determinar a avaliação da IPS ou da IR o intervalo entre o estímulo condicionante e o estímulo teste (C-T) foi diferenciado. A IR foi obtida com intervalo C-T de 0-4 ms²¹, e a IPS foi obtida com intervalo C-T de 100 ms²²⁻²³. Todas as avaliações foram realizadas em repouso para que não houvesse influência supraespinhal. Para cada participante foi determinado o melhor intervalo de condicionamento, ou seja, o intervalo C-T que causasse maior inibição (IR) sobre o reflexo-H (0-4 ms). Somente o intervalo C-T associado à IPS foi pré-estipulado em 100 ms para todos os participantes. Determinadas as intensidades adequadas de estimulação, foram obtidos 25 reflexos-H testes e 25 reflexos-H condicionados para cada intervalo C-T com intervalo entre cada reflexo-H de 10s. O cálculo da porcentagem de IPS e IR foi feito de acordo com a equação 1:

$$\% \text{Inibição} = [1 - (H_{\text{cond}} / H_{\text{teste}})] * 100 \quad (1)$$

Onde, H_{cond} representa o reflexo-H do músculo sóleus condicionado com os dois diferentes intervalos C-T, e H_{teste} o reflexo-H do músculo sóleus sem condicionamento. Valores negativos indicam facilitação. Os participantes que apresentaram facilitação ou inibição < 10% não foram considerados para efeitos de análise.

Análise estatística

Os resultados foram apresentados por meio de estatística descritiva padrão (média \pm desvio padrão). O teste de Shapiro-Wilk confirmou a distribuição normal das variáveis. Após o cálculo da porcentagem de IPS e de IR foi realizada comparação das diferenças entre as médias por meio do teste t de Student para amostras independentes a fim de determinar diferenças entre indivíduos com DP e saudáveis. A técnica de correlação de Pearson foi empregada para verificar o nível de correlação entre a severidade clínica da DP (score da UPDRS parte III) e os níveis percentuais das inibições e, o nível de correlação entre o grau de rigidez muscular (item 22 da UPDRS parte III) e os níveis percentuais das inibições. Todas as análises foram realizadas no programa SAS 9.2. O nível de significância adotado foi de 5% ($p \leq 0,05$).

Resultados

A TABELA 1 apresenta os dados demográficos e as características clínicas dos indivíduos com DP.

Os níveis médios de IPS permitiram observar maiores inibições nos indivíduos saudáveis (32,5 \pm 44,5%) quando comparados aos indivíduos com DP (-3,1 \pm 46,1%). No entanto, seis indivíduos (46,1%) do grupo saudável e seis indivíduos com DP (54,5%) apresentaram facilitação.

Para os níveis de IR, os indivíduos saudáveis apresentaram maiores valores (19,9 \pm 15,3%) do que os indivíduos com DP (9,4 \pm 2,9%). Apesar de não terem sido identificados casos de facilitação (valores negativos) no percentual de IR, seis indivíduos saudáveis (46,1%), e seis indivíduos com DP (54,5%), apresentaram inibição < 10% (FIGURA 4).

Desse modo, as análises foram realizadas apenas com os participantes que apresentaram inibições. Os percentuais de IPS foram significativamente maiores ($p = 0,02$) para os sete indivíduos saudáveis (67,1 \pm 49,9%) do que para os cinco indivíduos com DP

(31,6 \pm 6,7%) (FIGURA 5). A análise da IR desses participantes revelou valores similares ($p = 0,91$) entre os indivíduos saudáveis (27,6 \pm 20,1%) e com DP (26,9 \pm 13,8%) (FIGURA 5).

A FIGURA 6 apresenta os gráficos de dispersão e os valores de correlação entre o grau de rigidez e os níveis de IPS e de IR, dos cinco indivíduos com DP. Não houve correlação significativa ($r = 0,01$; $p = 0,98$) entre o grau de rigidez e os níveis de IPS (Painel A) e os níveis de IR ($r = -0,24$; $p = 0,68$) (Painel B). A FIGURA 7 apresenta os gráficos de dispersão e os valores de correlação entre o score da UPDRS parte III e os níveis de IPS e de IR dos cinco indivíduos com DP. Não foi observada correlação significativa entre o score da UPDRS parte III e o nível de IPS ($r = -0,31$; $p = 0,60$) (Painel A). Contudo, uma forte correlação negativa ($r = -0,86$) foi observada entre o score da UPDRS parte III e o nível de IR (Painel B). Todavia, o baixo número de indivíduos não permitiu atingir significância estatística ($p = 0,06$).

TABELA 1 - Dados demográficos e características clínicas dos indivíduos com doença de Parkinson.

IM = Masculino;
 F = Feminino;
 * = Tempo de evolução da Doença de Parkinson em anos;
 H-Y = estágio da doença pela escala de Hoehn - Yahn;
 UPDRS = Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson parte III.

Sujeito	Sexo	Idade	Evolução da DP*	Estágio H-Y	UPDRS parte III	Grau de Rigidez
1	F	62	10	2	35	4
2	M	70	5	2	23	4
3	M	61	4	2	17	1
4	M	71	4	2	28	3
5	M	72	10	3	34	3
6	F	53	3	2	25	3
7	F	75	10	3	40	4
8	F	55	3	2	27	4
9	M	69	6	3	35	3
10	M	73	13	3	45	4
11	F	79	9	3	32	3
		67,2 ± 8,3	7,0 ± 3,5	2,4 ± 0,5	31,8 ± 8,0	3,3 ± 0,9

Valores dos participantes que apresentaram facilitação e inibição < 10%.

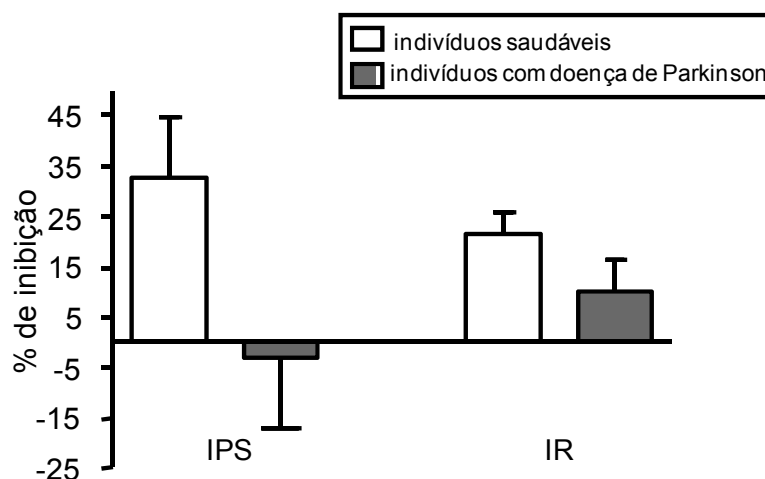


FIGURA 4 - Porcentagem média de inibição pré-sináptica (IPS) e inibição recíproca (IR) de indivíduos saudáveis (n = 13) e indivíduos com doença de Parkinson (n = 11).

* p < 0,05. Valores dos participantes que apresentaram inibição.

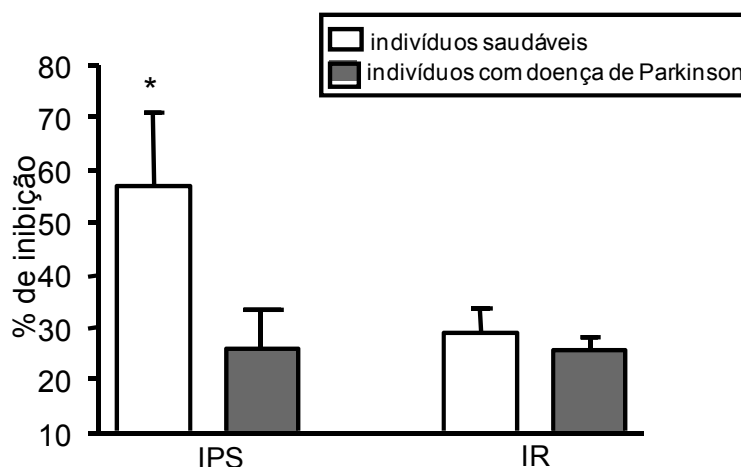


FIGURA 5 - Porcentagem média de inibição pré-sináptica (IPS) e inibição recíproca (IR) de indivíduos saudáveis (n = 7) e indivíduos com doença de Parkinson (n = 5).

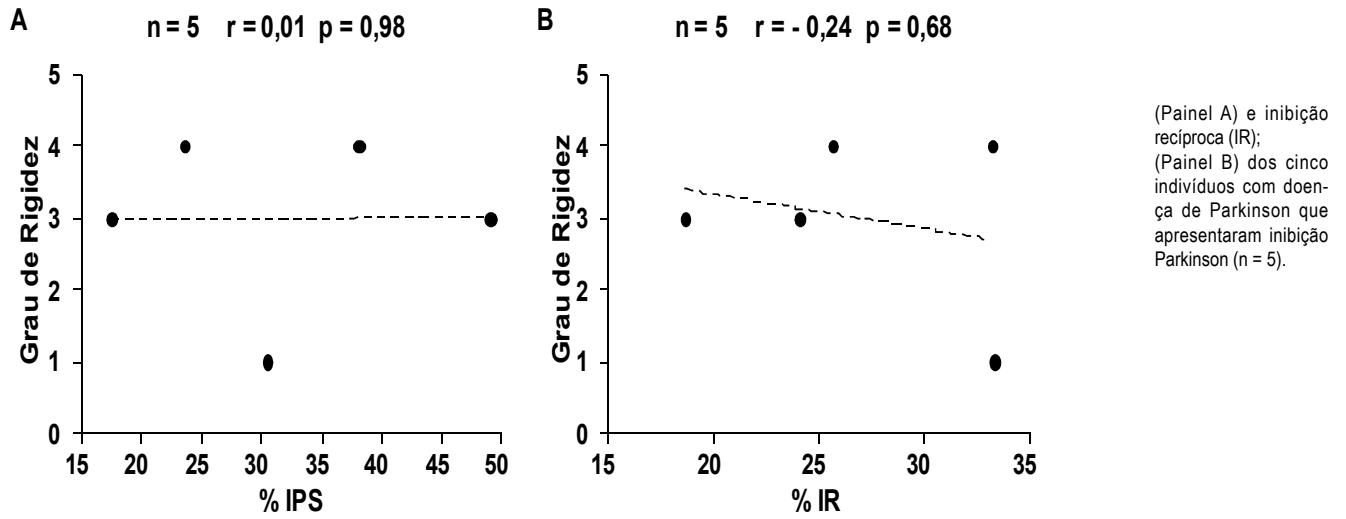


FIGURA 6 - Correlação entre o grau de rigidez muscular e a porcentagem média de inibição pré-sináptica (IPS).

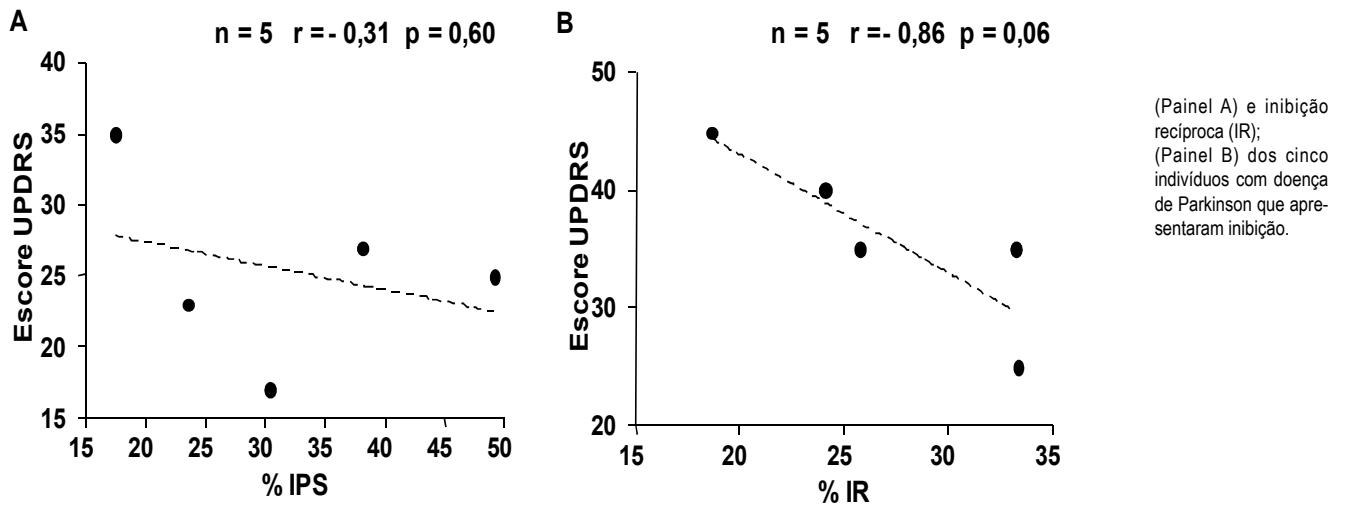


FIGURA 7 - Correlação entre o escore da UPDRS e a porcentagem média de inibição pré-sináptica (IPS).

Discussão

O presente estudo visou investigar os níveis de IPS e IR em indivíduos com DP e compará-los com uma amostra pareada de indivíduos saudáveis a fim de verificar correlação entre os níveis desses mecanismos inibitórios e a rigidez muscular e os dados clínicos da UPDRS. Os principais achados deste estudo mostram que indivíduos saudáveis possuem maior IPS do que aqueles com DP. Contudo, não foram encontradas diferenças entre os níveis de IR de indivíduos com DP e indivíduos saudáveis. Adicionalmente, não foi possível observar correlação significativa entre o

grau de rigidez e os dados clínicos da UPDRS com os níveis percentuais tanto de IPS quanto de IR.

Apenas os resultados dos participantes que apresentaram inibição (i.e., >10%) foram considerados. Assim, aqueles que apresentaram facilitação não foram analisados. Tais procedimentos têm sido empregados nesse tipo de estudo, tendo em vista que é recorrente alguns indivíduos não apresentarem inibições^{13,15,17}. Duas hipóteses podem explicar tais achados. A primeira é a limitação da técnica de estimulação superficial, que pode não despolarizar de forma efetiva as fibras aferentes Ia, especialmente nas populações avaliadas. A segunda

é a menor capacidade das inibições em modular o reflexo-H decorrente do envelhecimento²⁴ e de alterações produzidas pela DP^{13,16}. A segunda hipótese parece ser a mais provável já que dados do nosso grupo apresentaram ausência de inibição em apenas 1% dos jovens avaliados²⁵, valor esse muito inferior ao encontrado no presente estudo, em idosos saudáveis (46,1%) e com DP (54,5%), respectivamente. Somado a esses achados, resultados decorrentes da implantação de eletrodos na coluna dorsal (método semi-invasivo) para aumentar a estimulação aferente demonstraram a restauração da capacidade de locomoção em dois modelos animais que apresentavam sintomas motores da DP¹. Desta forma, sabendo que a medula sofre alterações na DP que podem ser relacionados com os sintomas motores¹, a maior ausência de inibições significativas nesta população pode ser relacionada às alterações neurais da doença.

De fato, alteração na transmissão de vários mecanismos inibitórios espinhais, principalmente na IPS e na IR, tem sido encontrada na DP^{9,13,15,17}. Em relação à IPS, esta tem sido determinada por meio de diferentes protocolos, que incluem o reflexo-H condicionado por estímulos no nervo fibular comum com intervalo C-T de 10-30 ms (intervalo D1)²⁶, com intervalo C-T de 60-120 ms (intervalo D2)²⁷, com vibração no tendão do músculo tibial anterior¹⁵, e por meio da facilitação heterônima por estímulos no nervo femoral¹⁶. O presente estudo usou o intervalo D2, C-T de 100 ms para avaliar a IPS e demonstramos que o nível desta inibição sobre as fibras Ia do músculo sóleus é significativamente menor em indivíduos com DP do que nos indivíduos saudáveis da mesma idade (FIGURA 5). YILDIZ et al.¹⁷ fizeram avaliação com intervalos C-T de condicionamento variando entre 0-100 ms em indivíduos com DP (63,0 ± 8,9 anos) e indivíduos saudáveis pareados pela idade (61,0 ± 9,8). Foram verificadas diferenças somente com intervalo C-T de 20 ms ($p = 0,04$). No entanto, o resultado verificado com 100 ms de intervalo C-T, assim como o presente trabalho, não mostrou diferença ($p = 0,46$). Todavia, intervalos C-T menores que 100 ms provavelmente sejam susceptíveis a influências das inibições pós-sinápticas²²⁻²³, e por este motivo não foram avaliadas no presente estudo.

Ainda que existam variações nas técnicas empregadas para determinar o nível de IPS, o resultado do presente estudo é consistente com outros experimentos demonstrando que nível menor desta inibição é observado comparando indivíduos com DP com indivíduos saudáveis da mesma idade. ROBERTS

et al.¹⁵ utilizaram vibração no tendão para verificar o nível de IPS entre indivíduos com DP (média da idade 67 anos) e indivíduos saudáveis (média da idade 66 anos) e reportaram a inibição do reflexo teste do músculo sóleus por um breve pulso condicionante de vibração. A IPS decorrente de estímulos aplicados no tendão foi menor em indivíduos com DP quando comparados a indivíduos saudáveis ($p = 0,03$). MORITA et al.¹⁶ também observaram diminuição da IPS de indivíduos com DP em comparação a indivíduos saudáveis da mesma idade ($p < 0,05$), avaliada pela técnica da facilitação heterônima pelas fibras Ia do quadríceps.

Em relação à IR, uma estimulação do nervo fibular comum produz uma depressão do reflexo-H do músculo sóleus quando aplicada com um intervalo C-T de 2-3 ms, tal depressão tem sido mostrada para ser mediada provavelmente por esta inibição^{21,28}. Porém, a avaliação da IR no membro inferior de indivíduos com DP é escassa na literatura. No presente estudo, a IR foi avaliada diretamente com intervalo C-T de 0-4 ms como sugerido por CRONE et al.²¹, e os resultados são similares aos reportados por YILDIZ et al.¹⁷ que também não revelaram diferenças entre indivíduos com DP e indivíduos saudáveis utilizando um intervalo C-T de 2-3 ms ($p = 0,32$). No entanto, os autores afirmam que os níveis de IR são menores em indivíduos com DP do que em indivíduos saudáveis mesmo não apresentando diferença significativa, uma vez que o nível desta inibição foi maior quando os pacientes foram avaliados no estado "on" (presença de droga dopaminérgica) do que no estado "off" (18 horas sem o uso de droga dopaminérgica) da medicação ($p < 0,05$).

No entanto, o presente estudo não conseguiu comprovar a hipótese inicial, uma vez que era esperado encontrar níveis menores das duas inibições em indivíduos com DP e que estes níveis poderiam estar correlacionados com o grau de rigidez muscular (FIGURA 6). Contudo, acreditamos que o número de participantes possa ter contribuído para tal achado. Adicionalmente, a origem da rigidez muscular na DP tem sido analisada. Alguns estudos têm sugerido que a rigidez de membros superiores ocorre pelo aumento do reflexo-H, causado pela maior excitabilidade dos motoneurônios alfa na medula espinhal^{9,13,29}. Existem ainda argumentos que a redução da IR desinibe motoneurônios antagonistas, facilitando sua ativação e levando a cocontração de músculos antagonistas⁶. Contudo, em face dos achados negativos de redução na IR, a rigidez muscular pode ser explicada por alterações supramedulares

características da DP^{8,13}. É possível que as áreas do córtex motor que controlam músculos antagonistas são organizadas de maneira semelhante à IR em nível espinhal, como entradas a partir da contração de músculos agonistas não só excitam as suas áreas correspondentes, mas também inibem as áreas que controlam os antagonistas³⁰. Outra segunda possibilidade está no argumento que as vias descendentes provindas do córtex motor e do tronco encefálico que convergem para os interneurônios e mediam a IR dissináptica^{26,31-32}, podem estar alteradas em indivíduos com DP⁹ devido à disfunção dos núcleos da base⁹. Embora as conexões de saída do córtex motor pareçam normais na DP, tem sido sugerido que os motoneurônios recebem um “drive” cortical anormal³³.

O presente estudo também realizou a análise de correlação dos níveis de IPS e IR com a parte III da

UPDRS (FIGURA 7). Mesmo, com um número pequeno de participantes para verificar correlação entre essas variáveis, nossos resultados são similares aos achados de ROBERTS et al.¹⁵, MORITA et al.¹⁶ e YILDIZ et al.¹⁷ que também não encontraram correlação significativa entre os dados clínicos e as inibições medulares ($p > 0,05$). Por outro lado, uma forte associação negativa ($r = - 0,86$) entre o escore da UPDRS e o nível de IR foi observada (Painel B). Todavia, o baixo número de indivíduos não permitiu que tal coeficiente fosse significativo ($p = 0,06$).

Nesse sentido, acreditamos que esses mecanismos medulares inibitórios não podem explicar totalmente a severidade clínica da DP. Adicionalmente, as alterações entre agonista e antagonista parecem estar relacionadas a influências supraespinhais anormais nos mecanismos espinhais decorrentes da doença.

Abstract

Comparison of spinal inhibitions between parkinsonian and healthy individuals

The purposes of the present study were to compare presynaptic inhibition (PI) and disynaptic reciprocal inhibition (DRI) levels between parkinsonians and healthy individuals and to verify the correlation of such inhibitions with muscle rigidity and clinical severity (assessed by the Unified Parkinson Disease Rating Scale). We evaluated 11 parkinsonians in stages 2 and 3 of the disease and 13 healthy individuals matched for age. The PI was significant lower in parkinsonians (31.6%) than in healthy individuals (67.1%) ($p = 0.02$). The DRI did not differ between parkinsonians (26.9%) and healthy individuals (27.6%) ($p = 0.91$). Furthermore, no significant correlation was observed between PI with muscle rigidity and clinical severity ($p > 0.05$). Therefore, inhibitory mechanisms do not fully explain the cause of muscle rigidity and clinical severity of parkinsonians. Changes between the activation of agonist and antagonist muscles seem to be caused by abnormal supraspinal influence on spinal mechanisms.

KEY WORDS: H-reflex; Spinal cord; Presynaptic inhibition; Dissynaptic reciprocal inhibition; Parkinson's Disease.

Referências

1. Fuentes R, Petersson P, Siesser WB, Caron MG, Nicoletis MA. Spinal cord stimulation restores locomotion in animal models of Parkinson's disease. *Science*. 2009;323:1578-82.
2. Marsden CD. Parkinson's disease. *Lancet*. 1990;335:948-52.
3. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79:368-76.
4. Goodwin VA, Richards SH, Taylor RS, Taylor AH, Campbell JL. The effectiveness of exercise interventions for people with Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*. 2008;23:631-40.
5. Rogers MW. Disorder rouses of posture, balance, and gait in Parkinson's disease. *Clin Geriatr Med*. 1996;12:825-45.
6. Ohye C, Tsukahara N, Narabaya H. Rigidity and disturbance of reciprocal innervation. *Confin Neurol*. 1965;26:24-8.
7. Reynolds RE. The ability to voluntarily control sway reflects the difficulty of the standing task. *Gait Posture*. 2010;31:78-81.

8. Cutsuridis V. Does abnormal spinal reciprocal inhibition lead to co-contraction of antagonist motor units? A modeling study. *Int J Neural Syst.* 2007;17:319-27.
9. Meunier S, Pol S, Houeto JL, Vidailhet M. Abnormal reciprocal inhibition between antagonist muscles in Parkinson's disease. *Brain.* 2000;123:1017-26.
10. Stein RB. Presynaptic inhibition in humans. *Prog Neurobiol.* 1995;47:533-44.
11. Crone C. Reciprocal inhibition in man. *Dan Med Bull.* 1993;40:571-81.
12. Pompeu JE, Mattos ECT, Kohn AF. Avaliação da inibição recíproca em humanos durante contrações isométricas dos músculos tibial anterior e sóleo. *Fisioter Pesqui.* 2009;16:258-62.
13. Lelli S, Panizza M, Hallett M. Spinal cord inhibitory mechanisms in Parkinson's disease. *Neurology.* 1991;41:553-6.
14. Knikou M. The H-reflex as a probe: pathways and pitfalls. *J Neurosci Methods.* 2008;171:1-12.
15. Roberts RC, Part NJ, Farquhar R, Butchart P. Presynaptic inhibition of soleus Ia afferent terminals in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1994;57:1488-91.
16. Morita H, Shindo M, Ikeda S, Yanagisawa N. Decrease in presynaptic inhibition on heteronymous monosynaptic Ia terminals in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2000;15:830-4.
17. Yildiz N, Turkoglu SA, Yildiz SK, Altunrende B. Presynaptic inhibition and disynaptic reciprocal Ia inhibition in Parkinson's Disease, the effect of the dopaminergic treatment. *J Neurol Sci Turk.* 2010;27:292-301.
18. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology.* 1967;17:427-42.
19. Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord.* 2008;23:2129-70.
20. Hugon M. Methodology of the Hoffmann reflex in man. In: Desmedt JE, editor. *New developments in electromyography and chemical neurophysiology.* Basel: Karger; 1973. v.3:277-93.
21. Crone C, Hultborn H, Jespersen B, Nielsen J. Reciprocal Ia inhibition between ankle flexors and extensors in man. *J Physiol.* 1987;389:163-85.
22. Capaday C. Neurophysiological methods for studies of the motor system in freely moving human subjects. *J Neurosci Methods.* 1997;74:201-18.
23. Zehr EP, Stein RB. Interaction of the Jendrassik maneuver with segmental presynaptic inhibition. *Exp Brain Res.* 1999;124:474-80.
24. Kocreja DM, Mynark RG. Comparison of heteronymous monosynaptic Ia facilitation in young and elderly subjects in supine and standing positions. *Int J Neurosci.* 2000;103:1-4,1-17.
25. Mattos ECT. Adaptações neurais na medula espinhal de humanos para diferentes tipos de treinamento físico [tese]. São Paulo(SP): Universidade de São Paulo, Instituto de Psicologia; 2009.
26. Iles JF, Pisini JV. Cortical modulation of transmission in spinal reflex pathways of man. *J Neurophysiol.* 1992;455:425-46.
27. Mizuno Y, Tanaka R, Yanagisawa N. Reciprocal group I inhibition on triceps surae motoneurons in man. *J Neurophysiol.* 1971;34:1010-7.
28. Crone C, Nielsen J. Central control of disynaptic reciprocal inhibition in humans. *Acta Physiol Scand.* 1994;152:351-63.
29. Berardelli A, Sabra AF, Hallett TM. Physiological mechanisms of rigidity in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1983;46:45-53.
30. Bertolasi L, Priori A, Tinazzi M, Bertasi V, Rothwell JC. Inhibitory action of forearm flexor muscle afferents on corticospinal outputs to antagonist muscles in humans. *J Physiol.* 1998;511:947-56.
31. Rothwell JC, Day BL, Berardelli A, Marsden CD. Effects of motor cortex stimulation on spinal interneurons in intact man. *Exp Brain Res.* 1984;54:382-4.
32. Mercuri B, Wassermann EM, Ikoma K, Samii A, Hallett M. Effects of transcranial electrical and magnetic stimulation on reciprocal inhibition in the human arm. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1997;105:87-93.
33. Dick JP, Cowan JM, Day BL, et al. The corticomotoneurone connection is normal in Parkinson's disease. *Nature.* 1984;310:407-9.

ENDEREÇO

Carla Silva Batista
Escola de Educação Física e Esporte - USP
Av. Prof. Melo Moraes, 65
05508-030 - São Paulo - SP - BRASIL
e-mail: csilvabatista@usp.br

Recebido para publicação: 02/06/2012

Revisado: 19/12/2012

Aceito: 14/01/2013